UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1973 N°

Les Malformations Congénitales des Membres

Réflexions à propos d'une statistique s'étalant de 1967 à 1970 dans un service de Chirurgie Pédiatrique

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 4 JUILLET 1973

par

MLLE FERHI ZOULIKHA
Née à ALGER

MEMBRES DU JURY :

Mr. M. ABOULOLA Professeur (Chirurgie Infantine)	PRESIDENT
Mr. B. KHATI Professeur (Pédiatrie - Puériculture)	JUGES
Mr. J. P. GRANGAUD Maitre de Conférence Agrégé (Pédiatrie Puériculture)	JUGES
Mr. C. ZIDANE Maitre de Conférence Agrégé (Histologie Embryologie)	JUGES

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1973 N°

Les Malformations Congénitales des Membres

Réflexions à propos d'une statistique s'étalant de 1967 à 1970 dans un service de Chirurgie Pédiatrique

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 4 JUILLET 1973

par

MLLE FERHI ZOULIKHA
Née à ALGER

MEMBRES DU JURY :

Mr. M. ABOULOLA Professeur (Chirurgie Infantine)	PRESIDENT
Mr. B. KHATI Professeur (Pédiatrie - Puériculture)	JUGES
Mr. J. P. GRANGAUD Maitre de Conférence Agrégé (Pédiatrie Puériculture)	JUGES
Mr. C. ZIDANE Maitre de Conférence Agrégé (Histologie Embryologie)	JUGES

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidéle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intèrieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidéle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confréres, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

la mémoire de mon père

sa vie d'homme intègre et son courage resteront pour nous le plus bel exemple.

ma mère

Pour son dévouement et son immense sacrifice

En modeste témoignage de ma gratidude et de mon affection

mon frère et sa femme

mes soeurs

ma nièce Romika et mes neveux
Sofiane et Hicham

EN TEMOIGNAGE DE
MA PROFONDE AFFECTION

mes oncles et tantes
mes cousins et cousines

tous les miens

AVEC MON AFFECTION

Nadia

EN TEMOIGNAGE
DE MA RECONNAISSANCE
POUR SON AIDE BIENVEILLANTE

--- o 0 o ---

notre maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur ABOULOLA

Vous nous avez accueillie avec bienveillance dans votre service et vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Vous n'avez jamais cessé de nous prodiguer vos conseils et vos encouragements.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider le jury de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude et notre respectueuse admiration.

-) nos Juges

/)/)onsieur le Professeur KHATI

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement tout au long de nos années d'études et vous nous avez toujours accueilli dans votre service avec sollicitude et amabilité.

Vous nous faites aujoud'hui l'honneur de juger notre travail.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance.

/)/)onsieur le Professeur Agrégé GRANGAUD

Nous n'oublierons pas votre riche enseignement.

Qu'il nous soit permis ici de vous exprimer notre admiration et nos remerciements pour la sympathie que vous nous avez toujours témoigné.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

/)/)onsieur le Professeur Agrégé ZIDANE

Dont la bienveillance à notre égard ne s'est jamais affaiblie.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Nous vous remercions bien vivement et très respectueusement d'avoir accepté de juger notre travail.

-) nos Maftres de la Faculté et des Hopitaux

-) Monsieur le Professeur BERRAH (Professeur de Médec
Générale Thérapeutiq

-) Monsieur le Professeur Agrégé BEKKAT
(Chirurgie Infantile)

-) Monsieur le Docteur YAHIA -MUSTAPHA
(Chirurgie Infantile)

qui nous ont toujours manifesté leur sollicitue

EN TEMOIGNAGE
DE NOTRE RECONNAISSANCE
ET DE NOTRE ADMIRATION

tout le personnel du Secrétariat
de l'Université et de la Faculté
de Médecine en particulier à
M. BENOUENICHE
Avec toute notre amitié

Personnel Médical et Paramédical
de la Clinique Chirurgicale Infantile

tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail
Avec toute notre reconnaissance

tous mes camarades de promotion
et mes collègues

tous mes amis

INTRODUCTION

- - - o0o - - -

Les malformations congénitales, ou vice de conformation par trouble du développement (TURPIN) tendent à devenir plus fréquentes et constituent de nos jours une des grandes causes de la mortalité péri-natale et de la morbidité post-natale.

Le problème de l'étiologie des malformations congénitales des membres est loin d'être résolu. L'on a été longtemps désarmé devant ces accidents considérés comme inéluctables car inscrits d'avance dans le patrimoine héréditaire.

La question était simple autrefois quant la syphilis congénitale était chargé de tous les péchés. Cependant, l'inquiétante et brutale multiplication de ces affections (1/100 000 à 1/100) par l'usage de la thalidomide en 1962, la naissance de la cytogénétique et l'étude poussée de la tératogénèse expérimentale a suscité l'intérêt des chercheurs.

Il est maintenant démontré qu'un nombre important mais encore difficile à évaluer de malformations reconnaissent de s causes externes et peuvent de ce fait être prévenues.

Dans un récent ouvrage(1964) intitulé "Prévention des malformations congénitales" le Professeur NISHIMURA de l'Université de Kyoto écrit "Toutes les trente secondes, un enfant malformé, nait quelque part dans le monde.

Par ailleurs, une étude mondiale conduite sous les auspices de l'OMS en 1965-1966 a montré que l'incidence globale des malformations quelque soit la région considérée, était de l'ordre de 20 par 1000 naissances, mais que la proportion de chaque type déterminé de malformations variait beaucoup d'une région à l'autre.

En effet, la fréquence des malformations est diversement appréciée. Pour la France, par exemple, on évalue à environ quinze mille, le nombre des enfants malformés qui naissent chaque année, parmi lesquels trente pour cent présentent des anomalies des membres soit environ le quart de toutes les malformations.

La place tenue par les malformations congénitales des membres n'est donc nullement négligeable En Algérie, il n'existe aucune statistique officielle qui permette d'évaluer leur importance.

Il était intéressant de se pencher sur ce problème, d'une part pour en apprécier l'étendue, d'autre part pour poser les bases d'une étude plus complète que nous avons circonscrit aux malformations des membres.

C'est dans ce but, et grâce à la sollicitude et à l'encouragement de nos Maitres, que nous avons envisagé notre modeste contribution qui consiste à :

1°/ Evaluer la fréquence des malformations congénitales des membres en Algérie, à travers les statistiques d'un service centralisant la chirurgie pédiatrique du pays.

2°/ Etudier les principales causes

3°/ Essayer enfin de tirer des conclusions pratiques tant du point de vue étiologique que prophylactique.

° ° °

HISTORIQUE

- - - oOo - - -

Les malformations congénitales des membres sont connues depuis l'aube de l'humanité et l'on en trouve de très exactes reproductions sur les exemplaires préhistoriques de la poterie péruvienne.

Ce n'est qu'au XIX ème siècle que les malformations affectant l'espèce humaine ont quitté le domaine de la superstition populaire, à la suite des travaux d'Etienne GEOFFROY SAINT HILAIRE et de son fils Isidore GEOFFROY SAINT HILAIRE en 1822, sur l'étude de la tératologie.

Il faut attendre la deuxième moitié de ce siècle pour passer au stade expérimental avec DARESTE. Celui-ci fut en effet le premier à vouloir recréer les malformations observées chez l'homme, sur les embryons de poulets en intervenant dans leur développement par des facteurs mécaniques et par l'action de températures anormales.

Cette étude est reprise à la fin du même siècle par WARINSKY et FOL qui utilisent des moyens d'agression directs mais peu précis de l'embryon.

En 1865, Morane MENDEL, expérimentant sur les pois de son jardin, fixe les lois essentielles de l'hérédité d'où naitra la génétique en clinique humaine.

Au XX ème siècle les recherches sont menées parallélèment en sciences cliniques et expérimentales.

LAMY démontre le problème de l'hérédité humaine et classe les affections qu'il lui attribue, selon qu'elles sont liées à :

1°/ Une hérédité dominante :

Les malformations surgirent presque toujours sous la forme hétérozigote :

- Brachydactylie
- Symphalangie
- Poly et ectrodactylie

2°/ Une hérédité récessive :

Les malformations apparaitront soit sous la forme hétérozygote soit sous la forme homozygote, survenant plus volontiers dans la descendance des couples consanguins :

- Polydactylie

3°/ Une hérédité lié au sexe :

- Hémophilie

4°/ Des facteurs léthaux ou sub léthaux :

Certains facteurs dominants devenant léthaux chez les homozygotes :

- Brachydactylie

Enfin, il introduit en clinique la notion de mutation de gènes qui se définit comme un changement brusque dû à la modification d'une certaine partie du chromosome, d'emblée transmissible et qui va apparaitre chez les descendants d'une façon définitive.

A cette modification permanente par mutation de gènes, s'oppose les modifications non héréditaires, frappant une embryogénèse au cours d'une lignée et dues à l'action de la pénistase sur la différenciation tissulaire.

Par ses expériences, STOCKARD de 1910 à 1921, a apporté la preuve de l'existence de facteurs d'environnements tératogènes.

En 1932, ANCEL et WOLFF parviennent à des méthodes expérimentales précises et reproduisent la plupart des malformations connues, sauf la phocomélie.

ANCEL établit ces conclusions :

Les malformations sont fonctions :

- du stade où est appliqué l'agent tératogène,

- de la nature de cet agent tératogène,

- de facteurs de sensibilité de l'embryon, ou de certaines de ses ébauches.

WOLFF donne les premières lois valables et précises de tératogènèse.

1) Le fait initial du développement tératologique est un arrêt de développement localisé.

2) Les facteurs tératogènes doivent atteindre les ébauches présumées entre le stade de la détermination et le stade de la différenciation, donc au sein d'une période brève de la vie embryonnaire.

3) Loi de la sensibilité différentielle des tissus embryonnaires : elle seule peut expliquer la localisation des malformations à une région plus ou moins précise de l'embryon Cette sensibilité varie au fur et à mesure du passage à l'état différencié des ébauches présumées.

4) Conséquences de l'arrêt de développement d'une ébauche : elles varient selon le stade des ébauches voisines qui non différenciées, peuvent ou non être remaniées.

Peuvent se produire :

- Un arrêt d'un processus morphogénétique

- Un rapprochement des ébauches latérales normalement non contiguës (cyclocephales, synéliens).

- Aucun trouble sur les organes voisins si l'ébauche lésée est latérale (ectromélie).

5) Loi de l'union des parties similaires : refonte d'ébauches latérales et symétriques avec fusion des parties homologues en un organe impair et médian (cyclopes, otocéphales).

6) Loi de la duplication et fragmentation des ébauches : un e ébauche unique divisée peut donner 2 organes complets par un phénomène de régulation.

7) Loi de l'indépendance de la morphogénèse et de l'histogénèse : une fois la détermination acquise sous l'action des inducteurs la différenciation se poursuit infailliblement.

Les connaissances en matière d'embryopathies humaines se sont depuis singulièrement enrichies à la suite d'études faites au sujet du rôle :

a - Des radiations ionisantes

MURPHY et REHYR en 1930, WARKANY et SCHAFFENBERGER en 1944 ont réussi à provoquer des malformations des membres : pieds bots, agénésie des orteils, raccourcissement, syndactylies par irradiation de femelles gestantes.

b - des infections

Les observations de GREEG en 1940 en Australie confirmées un peu partout par de nombreux auteurs, SWANN en 1943, DEBRE en 1946, FRANCESCHETTI en 1947, SIMPSON en 1948, ont en effet établi le rôle tératogène de la rubéole lorsque cette infection atteint la mère pendant les 3 premiers mois de la gestation.

c - des déficiences nutritionnelles

En 1933, un vétérinaire américain HALE, étudiant la reproduction du porc, constata que diverses malformations congénitales observées dans l'élevage étaient dûes à une déficience nutritionnelle de la mère. L'adjonction de vitamines A à la nourriture de la femelle gestante prévenait l'apparition de ces malformations.

La déficience enparticulier de riboflavine étudié par WARKANY et SCHARFFENBER (1944), GIROUD et BOISSE LCL (1947) BOLOGNA et PICCIONI (1950) a révélé la possiblité d'anomalies partant surtout sur les segments distaux telles que syndactylie,brachymélie.

d -des facteurs mécaniques.

Le milieu immédiat dans lequel se développe l'embryon à une importance qui est loin d'être négligeable.

HIPPOCRATE écrivait déjà : "Il y a encore une manière dont les enfants sont déformés, c'est lorsque la matrice est trop étroite, les mouvements de l'enfant qui est trop tendre, se passant dans un milieu où il est trop serré, il faut bien que les membres s'y mutilent."

A la fin du XIX ème siècle, MONTGOMERY insistait sur l'intervention de facteurs mécaniques dans la production des amputations congénitales (théorie des brides amniotiques), théorie que OMBREDANNE essaya d'expliquer plus tard en créant le terme de maladie ulcéreuse intra-utérine.

BROWNE (1936), LAUWRENCE (1954) ont montré que diverses malformations, notamment les pieds bots et autres déformations où l'on rencontre des dépressions cutanées au niveau des saillies osseuses, résultaient de pressions notamment utérines.

e - <u>desproduits chimiques</u>

Les répercussions des médicaments sur la morphogénèse embryonnaire sont les mieux connues. Il a été démontré que des substances généralement peut toxiques peuvent, soit inhiber le développement général de l'embryon entrainant alors sa mort, soit perturber seulement la différenciation d'un organe et engendrer une malformation congénitale particulière.

Parmi les très nombreux médicaments pour lesquels un effet tératogène a été soupçonné :

- Hypoglycémiants (ANCEL 1950)

- Cortisone (FRASIER et coll. 1953)

- Hormones stéroïdes (WILKINS 1959)

Un seul a donné lieu à un rassemblement massif d'observations cliniques rendant la relation de causes à effet indiscutable, c'est le Thalidomid responsable de la formidable épidémie de phocomélie dévouverte en Allemagne de l'Ouest par LENZ en 1961. Cette étude a été reprise ensuite en 1963 par LAWRENCE en France et MOYSON en Belgique.

En 1967, CARR a observé après administration de stéroïdes anticonceptionnels des altérations du caryotype, tandis que Isabel GAL signalait que l'épreuve thérapeutique de grossesse favorisait les malformations congénitales.

En 1969, H. TUCHMANN-DUPLESSIS et L. MERCIER PARROT, étudiant deux antitumoraux du groupe des méthylhydrazines utilisés dans le traitement de la maladie de Hodgkin, ont montré que leurs actions se caractérisent par une perturbation élective de la morphogénèse du système nerveux et des membres provoquant jusqu'à 80 % de malformations.

Deux autres antitumoraux du groupe des antipurines, la 6 mercaptopurine et l'azathiopurine (Immuran) ont également fait l'objet de recherches de ces mêmes auteurs Elles s'avèrent embryotoxiques et tératogènes pour les rongeurs, produisant des malformations qui ressemblent à celles observées en clinique sous l'effet de la thalidomide. Cependant, l'influence de ces médicaments sur l'embryon humain est encore inconnue.

Enfin, récemmen ELLER et MORTON en 1970 après JACOBSON (1969) ont relevé plusieurs observations de malformations multiples provoquées par le L. S. D. (Acide Diéthylamide Lysergique) et survenant sur le mode chromosomal récessif.

° ° °

T U D E

T A T I S T I Q U E

- - - o0o - - -

Notre recherche statistique circonscrite aux malformations congénitales des membres, consiste en l'étude des malformations dépistées du :

1-er Janvier 1967 au 31 Décembre 1970,
à la clinique Chirurgicale Pédiatrique du Centre Hospitalier et Universitaire d'Alger.

L'étude de ces observations nous a permis d'une part de classer les malformations selon leurs caractères embryopathiques, leur fréquence, le sexe, l'incidence géographique, d'autre part d'en rechercher l'étiologie éventuelle.

Nous tenons à attirer l'attention sur le fait que cette étude ne mentionne pas quelques malformations des membres,

- soit parce que rares, elles n'ont été observées que sous forme de cas isolés :

syndrome de Poland
syndrome de Klippel Trenaunay

- soit parce qu'elles n'ont pas d'incidence sociale spéciale :

Lymphoedème congénital
Brides amniotiques

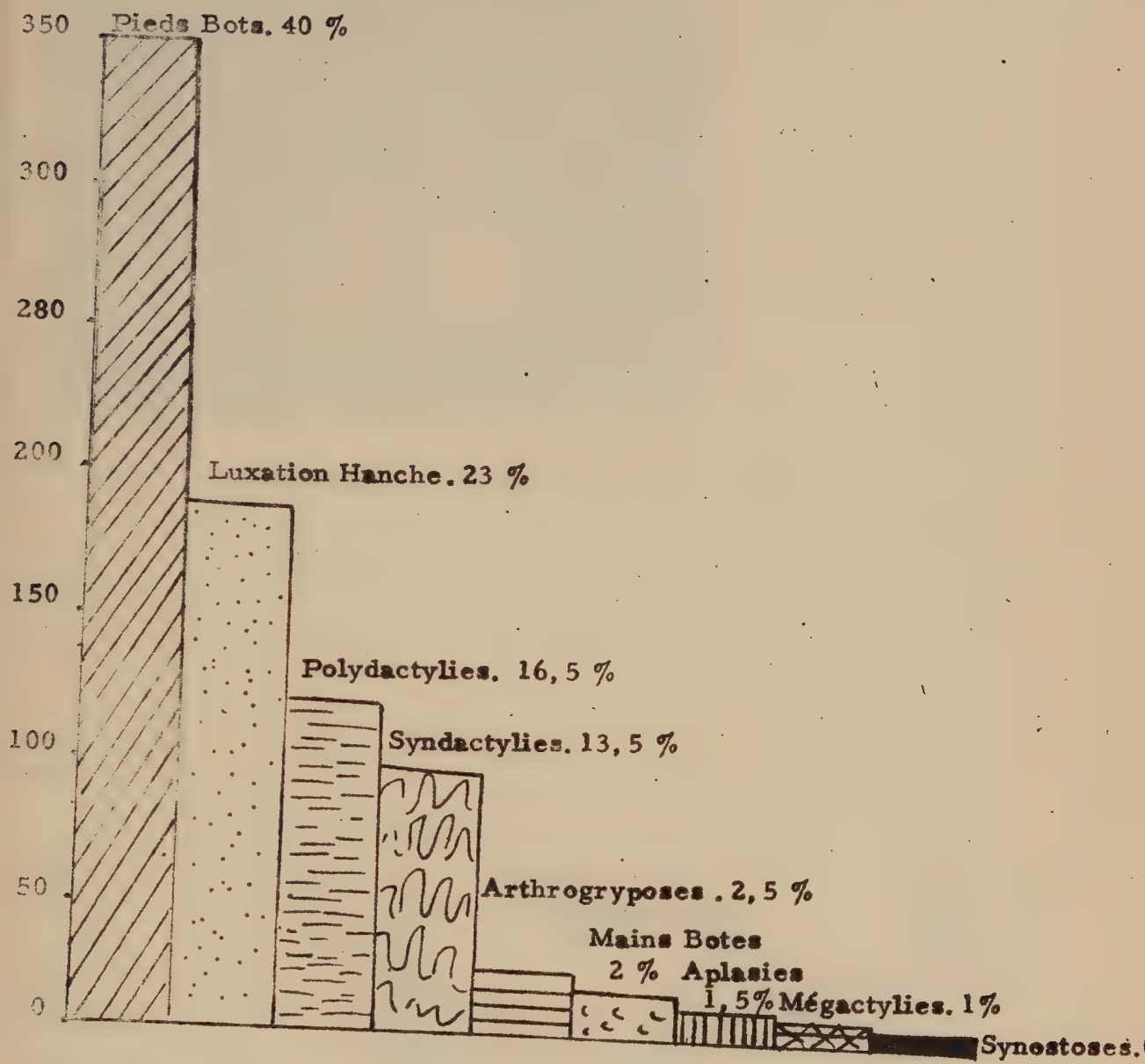
- soit enfin que leur rareté ne leur donne pas de grande valeur statistique :

Pseudarthroses congénitales.

1°/ TAUX GLOBAL

Au cours de ces quatre années, sur 32 000 enfants hospitalisés et consultants, nous avons reçu 1 506 malformations congénitales, soit 4,75 % parmi lesquelles l'on compte 884 malformations des membres.

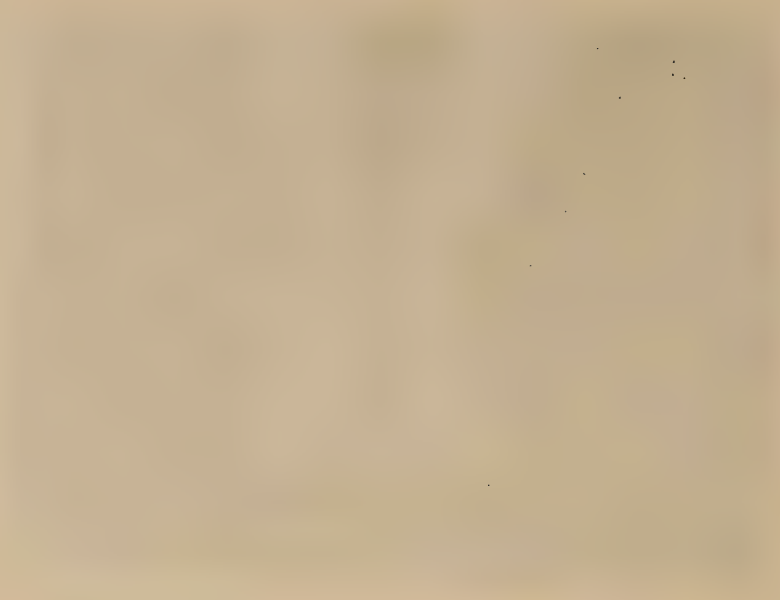
A - Fréquence globale des malformations congénitales des membres



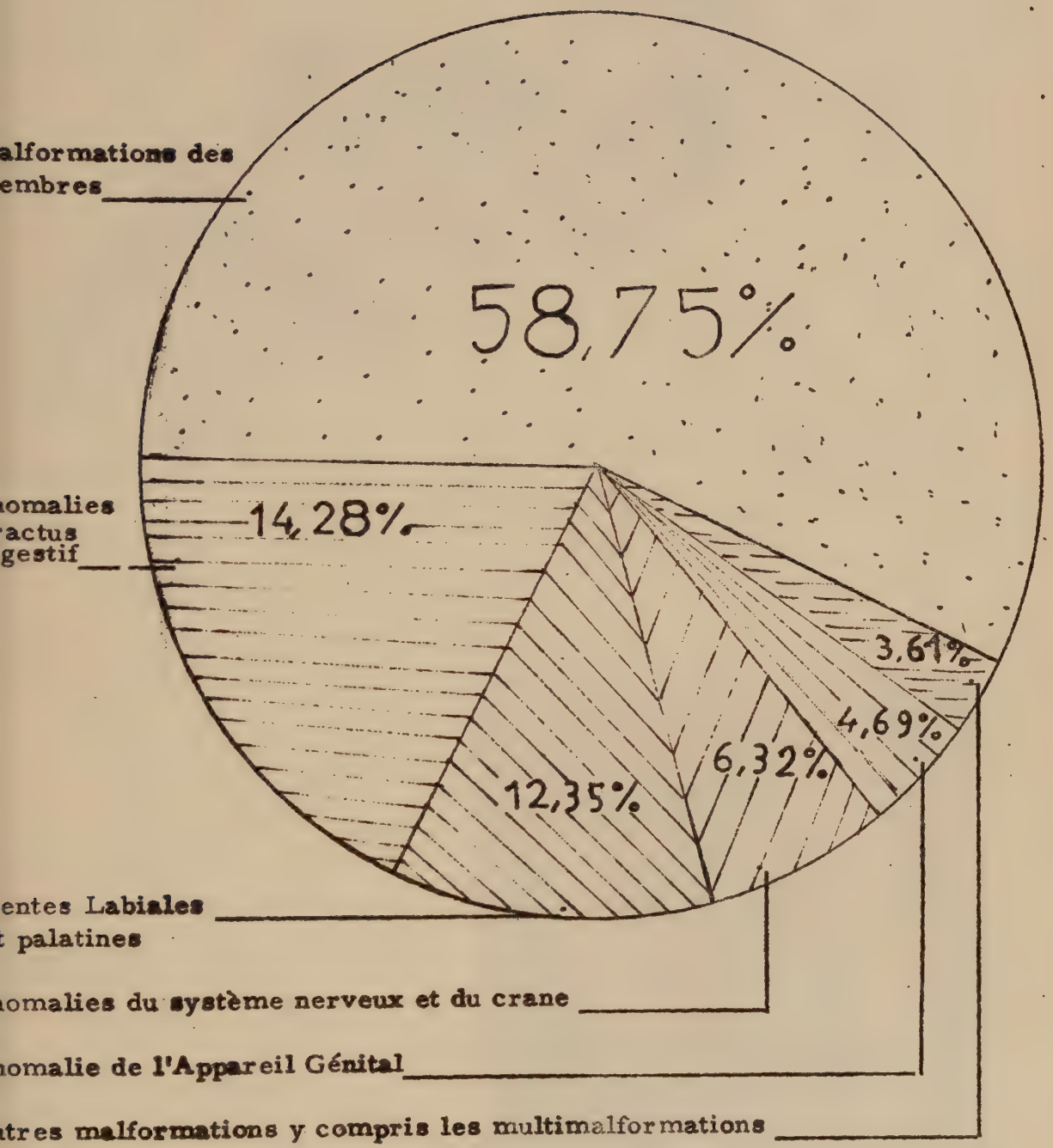
- Pieds Bots = 354
- LCH = 213
- Polydactylies = 144
- Syndactylies = 116
- Arthrogryposes = 17
- Mains Botes = 15
- Aplasies = 12
- Mégadactylies = 9
- Synostoses = 4

Syndactylie bilatérale avec hyperdactylie

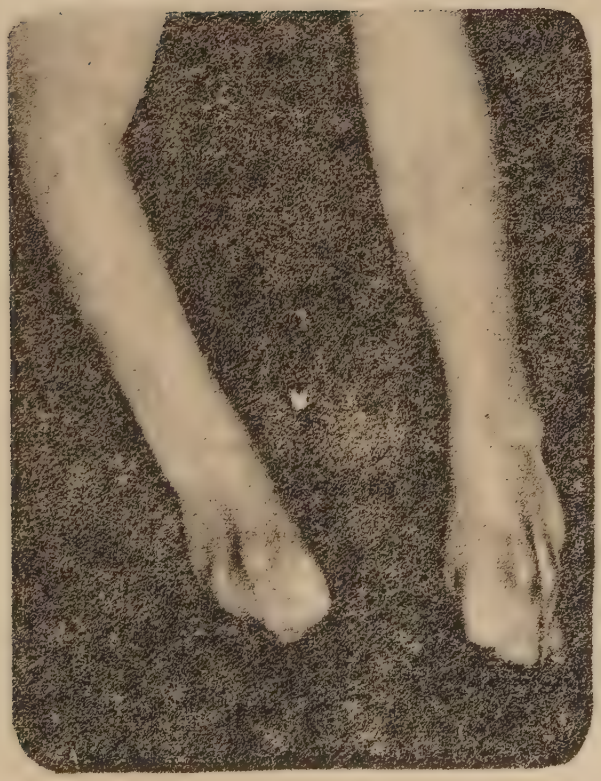
Pied bot bilatéral négligé



B - Importance des Malformations des Membres par rapp
aux autres malformations congénitales

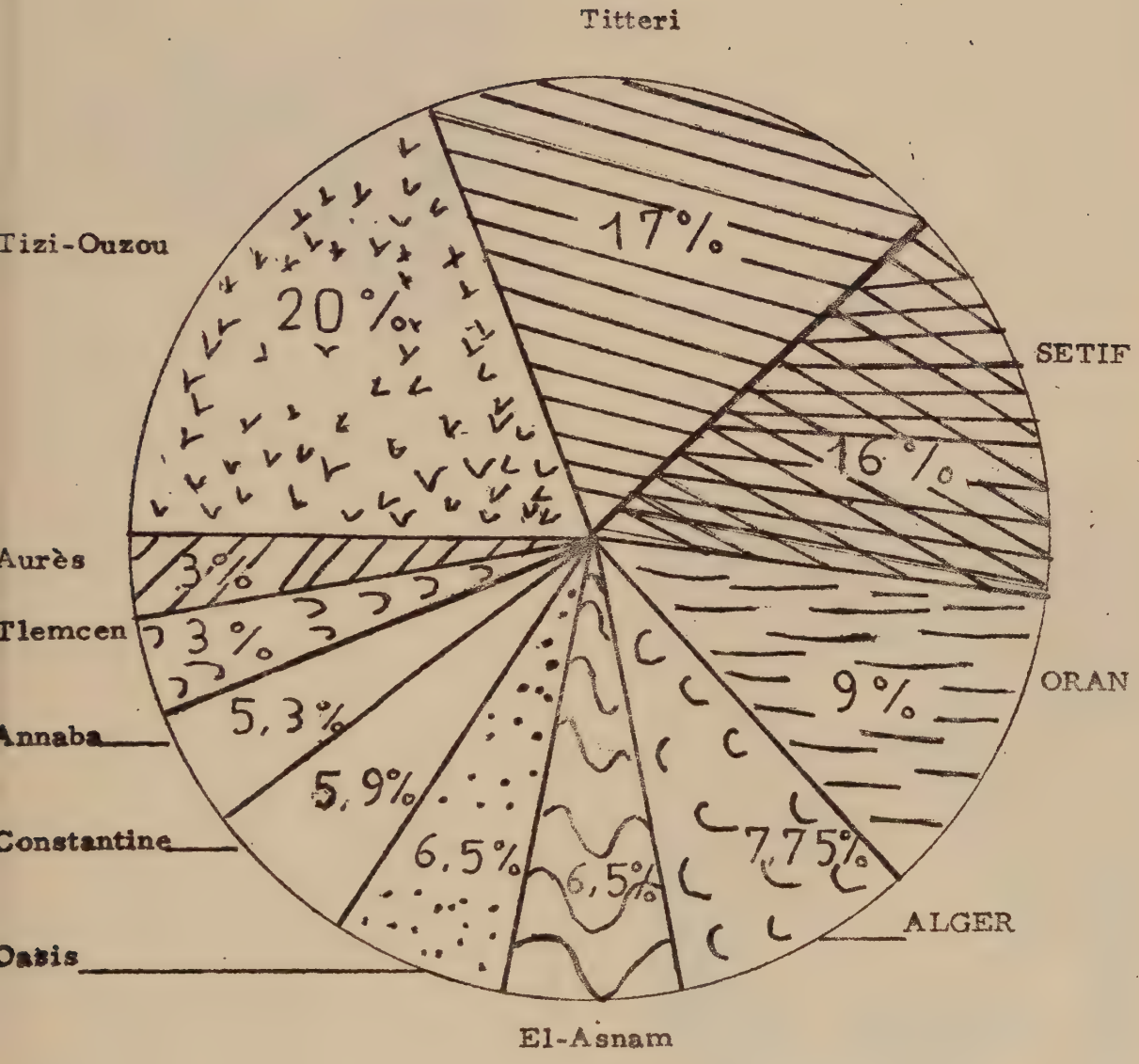


Macrodactylie



Syndactylie

C - Incidence géographique



Nous signalons que cette incidence régionale élevée dans les Wilayate de Tizi-Ouzou, Titteri et Sétif tient à un pourcentage élevé de consanguinité dans ces 3 régions.

Arthrogrypose

Phocomélie

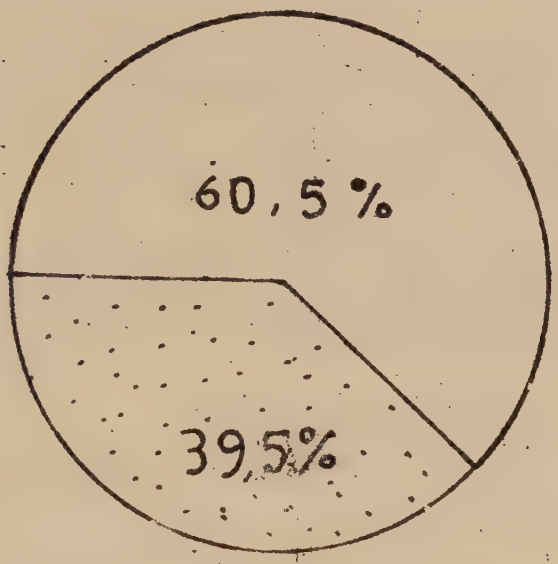
Lymphoedème congénital bilatéral
(Brides Amniotiques)

Agénésie des deux membres
inférieurs

D - Prévalence liée au sexe

Si les anomalies des membres frappent indistinctement les 2 sexes, nous constatons que :

a - Pieds Bots = surviennent plus fréquemment chez les sujets du sexe masculin

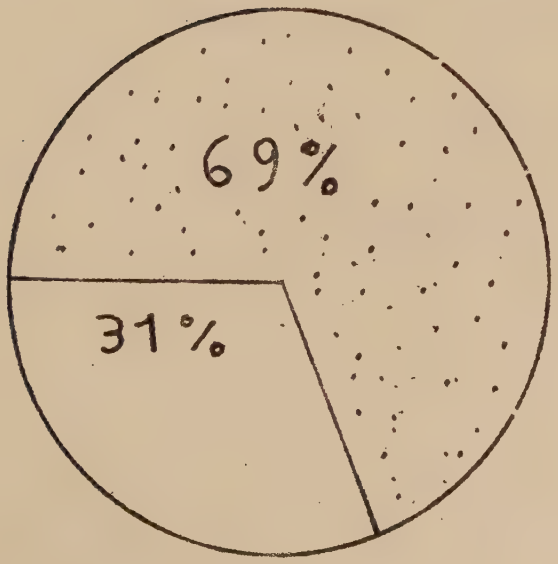


♂ = 214

♀ = 140

b - Luxation Congénitale de la hanche

Prédominance du sexe féminin



♂ = 147

♀ = 66

E - Association de malformations

La fréquence de l'association des malformations est une notion ancienne déjà et notre étude contrôle cette opinion classique puisqu'elle en relève :

132 Cas soit les 14 % de toutes les malformations congénitales.

II°/ REPARTITION SOMATIQUE

A - Du 1-er Janvier au 31 Décembre 1967

Parmi les 8 000 nouveaux nés et jeunes enfants qui se sont présentés à la Clinique au cours de cette année l'on a dénombré 331 Malformations congénitales dont 199 malformations des membres, soit 60 %.

1) Importance des malformations des membres par rapport aux autres malformations :

Les 40 % concernant les autres malformations congénitales se répartissent comme suit :

- Fentes labiales et fentes palatines : 12 %
- Anomalies du Tractus digestif : 12 %
- Anomalies du système nerveux et du crâne : 6,5 %
- Anomalies de l'appareil génital : 5 %
- Autres malformations y compris les multimalformations : 4,5 %

2) Classification des malformations des membres

a - Selon leurs caractères et leur fréquence :

Malformations	Nombre	%
Pieds Bots	82	41
Luxations Hanche	48	24
Polydactylies	32	16
Syndactylies	23	12
Arthrogryposes	5	2,5
Aplasies	3	1,5
Megadactylies	3	1,5
Mains Botes	2	1
Synostoses	1	0,5

b - Selon le sexe :

La répartition des malformations des membres est égale dans les deux sexes, cependant on note une différence nette en ce qui concerne les pieds bots et les luxations congénitales de hanche.

Pieds Bots : 55 garçons pour 27 filles
soit un rapport de : 2 garçons / 1 fille

L. C. H. : 35 filles pour 13 garçons
soit un rapport de : 3 filles / 1 garçon

c - Selon l'incidence géographique :

Nous avons classé les différentes Wilayate selon la fréquence des malformations retrouvées dans chacun d'eux.

WILAYATE	Malformations	
	Nombre	%
TITTERI	45	22,5
SETIF	42	21
TIZI OUZOU	42	21
ALGER	21	10,5
ORAN	13	6,5
EL ASNAM	13	6,5

ANNABA	:	8	: 4,55
TLEMCEN	:	6	: 3
OASIS	:	5	: 2,5
CONSTANTINE	:	4	: 2

B - Du 1-er Janvier au 31 Décembre 1968

Au cours de cette année, 8 688 consultations sont enregistrées parmi lesquelles nous avons retenu 383 malformations dont 240 malformations congénitales des membres, soit 62, 5 %.

1) Importance des malformations des membr par rapport aux autres malformations

Sur les 37, 5 % nous avons compté :

- Fentes labiales et Fentes palatines : 13 %
- Anomalies du tractus digestif : 15, 5
- Anomalies du système nerveux et du crâne : 2, 3
- Anomalies de l'appareil génital : 3 %
- Autres malformations y compris les multimalformations : 3, 7

2) Classification des malformations des membres

a - Selon leurs caractères et leur fréquence :

MALFORMATIONS	Nombre	%
Pieds Bots	89	37
Luxation Congénitale Hanche	52	22,2
Polydactylies	48	20
Syndactylies	40	16
Arthrogryposes	3	1,4
Agénésies	3	1,4
Mains Botes	2	0,8
Synostoses	2	0,8
Mégadactylie	1	0,4

b - Selon le sexe :

Comme nous l'avons déjà vu au cours de l'année précédente, nous notons une prédominance des filles pour les luxations de hanche, avec cependant un rapport filles/garçons moins important, et des garçons pour les pieds bots.

Pieds Bots : 59 garçons pour 30 Filles
soit : 2 garçons / 1 fille

L. C. H. : 36 filles pour 16 garçons
soit : 2 filles / 1 garçon

c - Selon l'Incidence géographique :

Nous retrouvons en tête les trois premières Wilayate avec une fréquence aussi importante qu'au cours de l'année précédente :

WILAYATE	Malformations	
	Nombre	%
TITTERI	50	20,8
TIZI OUZOU	42	17,3
SETIF	38	15,8
OASIS	24	10
ALGER	18	7,5
ORAN	18	7,5
CONSTANTINE	16	6,6
EL ASNAM	14	5,8
ANNABA	12	5
TLEMCEN	8	3,7

C - Du 1-er Janvier au 31 Décembre 1969

Nombre de consultants au cours de cette année : 8 394

Malformations congénitales : 335 soit 4 %

Malformations des membres: 200 soit 59 %

Autres malformations congénitales : 135 soit 41 %

1) Importance des malformations des membres par rapport aux autres malformations

Parmi les 41 % nous comptons :

- Fentes labiales et Fentes palatines : 9,4 %
- Anomalies du tractus digestif : 17,6 %
- Anomalies de l'Appareil génital : 6 %
- Anomalies du système nerveux et du crâne : 5 %
- Autres malformations y compris les multimalformations : 3 %

2) Classification des malformations des membres

a - Selon leurs caractères et leur fréquence :

MALFORMATIONS	: Nombre	: %
Pieds Bots	: 81	: 40,5
Luxations Hanche	: 49	: 24
Polydactylies	: 37	: 18,5
Syndactylies	: 23	: 12
Arthrogryposes	: 4	: 2
Mains Botes	: 3	: 1,5
Mégadactylies	: 2	: 1
Agénésies	: 1	: 0,5

b - Selon le sexe :

Au cours de cette année nous avons relevé :

- Pieds Bots : 43 garçons pour 38 filles. Le rapport G/F est nettement inférieur aux années précédentes, cependant il existe une prévalence du sexe masculin

- L. C. H. : 32 filles pour 17 garçons Ici, le rapport G/F est égal à celui des deux premières années.

- Polydactylies : 22 filles pour 15 garçons

c - Selon l'incidence géographique :

Nous constatons ici encore, le pourcentage élevé de malformations congénitales des membres dans les trois premières Wilayate citées.

WILAYATE	Malformations	
	Nombre	%
TIZI OUZOU	40	20
SETIF	28	14
TITTERI	24	12
CRAN	22	11
EL ASNAM	16	8
OASIS	18	9
CONSTANTINE	14	7
ALGER	12	6
BATNA	12	6
ANNABA	8	4
TLEMCEN	6	3

D - Du 1-er Janvier au 31 Décembre 1970

Le nombre de consultations au cours de cette année s'élève à 6 985 parmi lesquelles :

- Malformations congénitales :
  457 soit 6 %

- Malformations des membres :
  245 soit 53, 5 %

- Autres malformations congénitales :
  212 soit 46, 5 %

1) Importance des malformations des membres par rapport aux autres malformations

- Fentes labiales et fentes palatines : 15 %
- Anomalies du tractus digestif : 12 %
- Anomalies du système nerveux et du crâne : 10, 5 %
- Anomalies de l'Appareil génital : 5, 75 %
- Autres Malformations y compris les multimalformations : 3, 25 %

2) Classification des malformations des Membres

a - Selon leurs caractères et leur fréquence :

MALFORMATIONS	Nombre	%
Pieds Bots	102	41,5
Luxations Hanche	64	26
Polydactylies	27	11
Syndactylies	30	12,6
Arthrogryposes	5	2
Agénésies	5	2
Mains Botes	8	3
Mégadactylies	3	1,5
Synostose	1	0,4

b - Selon le sexe :

- Pieds Bots : 57 garçons pour 45 filles

- L. C. H. : 44 filles pour 20 garçons
  Le rapport F/G est égal aux trois années précédentes soit : 2 filles / 1 garçon

Par ailleurs nous avons noté au cours de cette année :

- Arthrogrypose : 4 garçons pour 1 fille
- Agénésie : 5 garçons

c - Selon l'incidence géographique :

WILAYATE	Malformations	
	Nombre	%
TITTERI	32	13
TIZI OUZOU	45	18,5
SETIF	36	14,6
ORAN	28	11
CONSTANTINE	20	8
BATNA	20	8
ALGER	16	7
EL ASNAM	16	7
OASIS	14	5,7
ANNABA	12	4,7
TLEMCEN	6	2,5

Que conclure de cette statistique comparative annuelle ?

Au point de vue de la fréquence :

- Les malformations des membres sont plus fréquentes que les autres malformations congénitales.

- Leur nombre croissant est cependant proportionnel au nombre chaque année plus élevé de consultants.

- L'accroissement de ces malformations est particulièrement important en ce qui concerne les pieds bots et les luxations de la hanche.

Au point de vue sexe :

- Chaque année confirme la thèse de la prévalence des filles pour les luxations de la hanche, des garçons pour les pieds bots.

Au point de vue incidence géographique :

- L'existence d'un facteur régional commun dans les Wilayate du Titteri, de Tizi-Ouzou et de Sétif, comme nous le verrons au chapitre suivant.

En effet parallèlement à cette étude statistique nous avons essayer de retrouver une étiologie possible pour chacune des malformations congénitales citées, en insistant bien évidemment sur le caractère inexact et imprécis de nombreuses réponses.

° °
•

ÉTUDE

ÉTIOLOGIQUE

- - - ò0o - - -

En nous basant sur les recherches cliniques et expérimentales entreprises depuis 1822 à nos jours par de nombreux auteurs, nous nous sommes efforcés de retrouver les différentes causes incriminées dans les malformations congénitales des membres.

Questionnaire utilisé au cours de l'enquête

Date et lieu de naissance de l'enfant :.....

Lieu de naissance du père : .....

Lieu de naissance et âge de la mère :.....

Existe-t-il un lien de parenté entre les parents de l'enfant

.....

Est-ce que l'enfant présente d'autres malformations :

Lesquelles :.....

Ses frères et soeurs présentent-ils une malformation.....

Laquelle: .....

Dans la famille : c'est-à-dire père, mère, oncles, tantes, grand-parents, cousins, existe-t-il chez l'un d'entre eux une malformation quelconque ?.....

Laquelle :.....

La mère a-t-elle reçu au cours de la grossesse un traitement.....

Lequel et pourquoi :.....

L'accouchement a-t-il été normal ?.....

Mode de présentation de l'enfant :.....

Ce questionnaire nous a permis de retrouver différentes causes pour les différentes malformations des membres et au cours de chaque année.

CAUSES / Malformations	Consanguinité	Hérédité	Prise de Médicaments	Emotions violentes	Grossesses Pathologique (dysgravidité)	Sans cause Apparente
Pieds Bots	36	18	8	8	7	5
L.C.H.	22	9	3	2	6	6
Polydactylies	14	12	0	1	2	3
Syndactylies	8	2	4	0	3	5
Arthrogryposes	1	3	1			
Aplasies			2		1	
Mégadactylies						3
Synostoses			1			
Mains Botes	1	1			1	2

CAUSES / Malformations	Consanguinité	Hérédité	Prise de Médicaments	Emotions Violentes	Grossesses Pathologique (dysgravidité)	Sans Cause Apparente
Pieds Bots	38	19	9	9	10	4
L.C.H.	34	8	4	3	1	2
Polydactylies	21	18	2	2	0	5
Syndactylies	12	7	9	7	5	
Arthrogryposes	1	2				
Aplasies			3			
Mégadactylies						1
Synostoses	1		1			
Mains Botes			2			

CAUSES / Malformations	Consanguinité	Hérédité	Prise de Médicaments	Emotions Violentes	Grossesses Pathologiques (dysgravidité)	Sans cause apparente
Pieds Bots	29	18	11	6	8	9
L.C.H.	10	14	12	2	9	2
Polydactylies	19	11	2	2	0	3
Syndactylies	9	2	7	1	2	2
Arthrogryposes	1	2	1			
Aplasies	1		+			
Mégadactylies						2
Synostoses						
Mains Botes	1				2	

III - CAUSES RETROUVEES AU COURS DE L'ANNEE 1969

CAUSES / Malformations	Consanguinité	Hérédité	Prise de Médicaments	Emotions Violentes	Grossesses Pathologiques (Dysgravidité)	Sans Cause Apparente
Pieds Bots	35	22	20	9	11	5
L.C.H.	28	15	3	5	8	5
Polydactylies	12	13	1		1	
Syndactylies	10	5	8	1	6	
Arthrogryposes	1	2	2			
Aplasies	1	1	3			
Mégadactylies	1		1			1
Synostoses			1			
Mains Botes	2	1	4		1	

- EN RESUME -

Dans 312 observations l'on retrouve un élément pathologique, et il semble bien que les causes génétiques détiennent la vedette puisque l'on en retrouve 62,25 % dont :

- Consanguinité 39,5 %
- Hérédité 22,75 %

puis

- Intoxications médicamenteuses 14 %
- Facteurs mécaniques 9 %
- Emotions (stress) 6,5 %

Si nous éliminons toutes ces observations de grossesses pathologiques dans leur génèse ou leurs cours il nous reste encore 72 cas dont 8,25 % sans étiologie incriminable. Il est vrai que cette impasse étiologique est habituelle dans toutes les statistiques du même ordre. Cependant c'est volontairement que nous avons passé sous silence les déficiences vitaminiques, car nous pouvons affirmer que dans ces 72 cas, il existe une déficience alimentaire certaine, retrouvée d'ailleurs en partie dans la plupart des observations. En effet, nos petits malades sont issus d'une famille nombreuse vivant dans des conditions socio-économiques plus ou moins médiocre.

o o

o

DISCUSSION

---o0o---

I - ETUDE STATISTIQUE -

Au terme de cette enquête nous nous apercevons que la place tenue par les malformations congénitales des membres, dont le taux s'élève à 2,75 % soit 58 % de toutes les malformations, n'est nullement négligeable.

Ce taux est beaucoup plus élevé que celui noté par MURPHY (40) en 1947 : 11 % seulement, tandis que TURPIN (94) notait pour l'année 1953 en France : 30 % d'anomalies des membres pour 643 malformations congénitales.

Il est bien entendu, évidemment, que le fait de ne contrôler que la clientèle hospitalière d'une seule ville donne une impression erronée de la fréquence de certaines malformations relevées au cours de notre étude car cet échantillon n'est pas rigoureusement représentatif de toute la population algérienne.

Cependant, quelle que soit la statistique envisagée (69) il apparait clairement que les malformations squelettiques constituent le contingent le plus important qui frappe 1,09 % des naissances, (53) soit 54,5 % de toutes les malformations congénitales.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà cité, une étude mondiale conduite sous les auspices de l'O. M. S. pendant deux ans (1965-1966) a montré (16, 83) que l'incidence globale des malformations quelque soit la région considérée, était de l'ordre de 20 par 1 000 naissances, mais que la proportion de chaque type déterminé de malformations variait beaucoup d'une région à l'autre.

En effet une étude menée par TAN (88) sur les malformations des membres dans les populations indienne, malgache et chinoise a montré que chez cette dernière, l'amélie des membres est moins fréquente que dans les deux premières.

II - ETUDE DES CAUSES AVANCEES -

Si comme l'écrivait BALLANTYNE dès 1904 (60) il y a de bonnes raisons de penser que les malformations et monstruosités sont l'effet de l'action d'un agent morbide qui a agi durant la vie embryonnaire, quand on se trouve confronté au problème de déterminer l'étiologie d'une malformation donnée, il est souvent très difficile de faire la part des différents facteurs étiologiques qui peut agir à titre isolé ou associé :

Facteurs familiaux (malformations constitutionnelles) raciaux, génétiques, situation géographique, saisons (embryopathies infectieuses), facteurs socio-économiques, âge et parité de la mère (problème des carences, médication (s) administrées).

J.L.LANGMAN(91) estime que dans 10 % des cas on peut incriminer l'action d'un facteur extérieur tératogène déterminé, mais dans 80 % des cas on ne retrouve pas de cause bien nette.

A. - Causes Génétiques

Les gènes responsable de malformations peuvent être dominants, récessifs ou liés au sexe.

Dans le premier cas, la transmission de la tare héréditaire obéit à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire que les descendants porteurs de l'allèle pathogène - qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes- sont tarés, alors que les descendants indemnes ne transmettent jamais l'anomalie.

Dans le cas des anomalies recessives, seuls les sujets homozygotes sont tarés. Ils sont issus dans une proportion d'un quart de parents hétérozygotes qui sont d'apparence normale. On comprend aisément que la consanguinité augmente le risque de la formation de ces tares (53, 95).

L'on a tenté de grouper dans les malformations qui nous intéressent, les tares qui dépendent de ces 2 groupes d'hérédité.

On a pu déceler que la brachydactylie se transmettait selon le genre dominant puisque retrouvée chez les enfants dont l'un des parents était taré; Une constatation analogue fut faite pour la symphalangie, la polydactylie et l'ectrodactylie (9 - 20 - 24).

Notre statistique a retrouvé :

- dans 22,75 % de malformations une origine héréditaire.
- La malformation est retrouvée dans 15 % chez les ascendants immédiats.

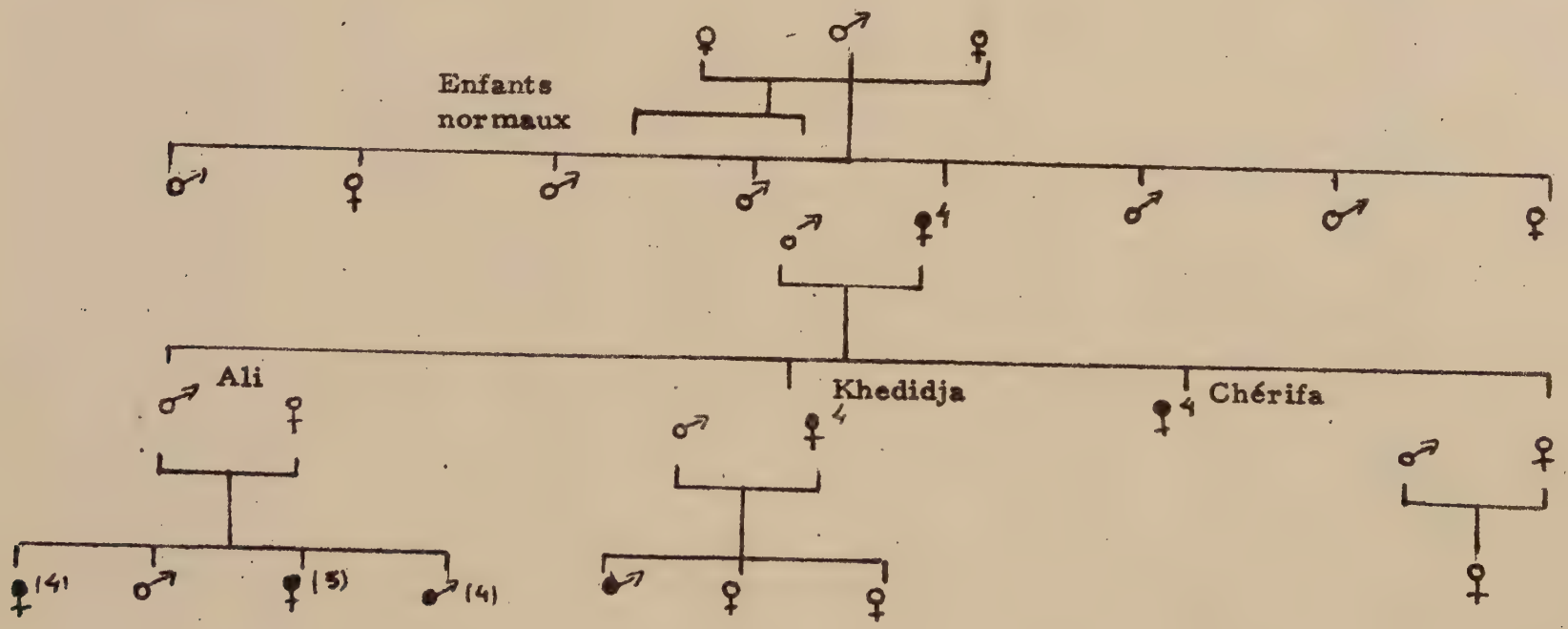
- Elle est également trouvée chez la fratrie dans 5 % ces cas.

Nous faisons figurer page 41 à titre d'exemple la généalogie d'une famille algérienne transmettant une anomalie des membres : l'arthrogrypose multiple congénitale.

Nous avons vu l'importance de la consanguinité dans la transmission des caractères sous le mode récessif. Notre statistique apporte ici encore des chiffres un plus élevé que dans la normale puisque nous trouvons 39,5 % de cas dont :

- 29 % de consanguinité proche : parents cousins germains ou parents cousins issus de germains,

- 10,5 % de consanguinité plus éloignée : 4ème et 6ème degré.



Famille BECH.....

Les sujets anormaux sont désignés par un cercle noir ; les chiffres indiquent le nombre de membres atteint.

Le rôle de l'hérédité a été envisagé en se basant sur certaines statistiques. (7, 11) On a étudié d'une façon globale l'apparition de malformations dans les familles ou une s'était déjà manifestée. MURPHY (1947) a constaté statistiquement que dans les familles possédant déjà un enfant anormal le risque d'avoir d'autres enfants malformés dans la suite était 24 fois plus grand que dans une famille quelconque.

CARTER n'a pas observé le fait pour toutes les malformations mais pour certaines d'entre elles. Il a aussi noté une tendance à la répétition.

Ces résultats ont amené certains auteurs (19 - 53) et notamment MURPHY, à envisager que les malformations résultent essentiellement d'une altération du patrimoine héréditaire.

TURPIN (94) s'est attaché à démontrer que l'on ne pourrait pas toujours annoncer l'apparition d'une tare héréditaire pourtant prévu selon un mécanisme mendélien.

Divers processus peuvent venir perturber l'agencement des lois de l'hérédité et compliquent encore la question :

- 1 - Il existe des malformations exogènes dites phénocopies, acquises pendant la vie intrautérine, qui morphologiquement sont indentiques aux malformations héréditaires et réciproquement.

- 2 - du point de vue pratique, une autre difficulté encore tient à la possibilité d'intéractions entre facteurs génétiques et facteurs exogènes, l'un tantôt favorisant tantôt inhibant l'action de l'autre.

- 3 - comme l'avait suggéré MALPAS en 1937 (86) les malformations congénitales pourraient aussi bien être considérées comme les résultats de facteurs exogènes constants.

C'est ainsi que par l'irradiation (20-22-38) et par carence en riboflavine (41, 90) on peut trouver des syndactylies comme on les rencontre dans certaines souches où elles sont d'origine génétique.

En considérant diverses malformations chez l'homme l'on est donc amené à se demander si à côté de cas qui seraient héréditaires, il n'y en a pas d'identiques mais qui seraient d'une autre origine.

- 4 - enfin de multiples travaux expérimentaux ont prouvé que certains caractères pourraient être transmis de génération en génération par un mécanisme non mendélien. Içi interviennent les notions de terrain, d'âge de la mère, du rang de naissance (43, 77) : ce sont les facteurs préconceptionnels.

B. - Facteurs préconceptionnels ou progénésiques non héréditaire

Certaines observations ont prouvé (39, 66) qu'on pouvait rapprocher la naissance d'un enfant malformé avec les anomalies numériques et morphologiques d'un spermogramme. Cependant ces facteurs occupent une place modeste à côté des facteurs proprement maternels.

- 1 - Le terrain :

Il a été démontré que les mères diabétiques engendrent 10 à 15 % plus de malformés (15, 18) ; 15 % d'anormaux selon BARUS. Le risque serait encouru même par des femmes prédiabétiques (92) ; il ne serait pas effacé par l'insulinothérapie.

Pour notre part nous n'avons trouvé que 4 mères diabétiques connues et traitées soit 0, 45 %.

En ce qui concerne l'altération de l'ovaire MURPHY (1928) a noté 5 % d'enfants anormaux sur 265 cas d'irradiations antérieures à la conception.

Selon BORAK (1931) et RUGH (1954) l'altération du génôme lui même de l'ovule ne serait pas impossible. Différents auteurs (15 - 38 - 40 - 89) signalent qu'une femme ayant présenté une stérilité, des avortements ou des prématurés, est exposé plus souvent que normalement à donner naissance à un enfant malformé.

Notre statistique ne retrouve aucune cause de ce genre.

- 2 - <u>L'âge de la mère</u> -

L'âge avancé de la mère favorise l'apparition des malformatinns. MURPHY en analysant 466 familles entachées de malformations oppose :

- Age moyen de la mère à la naissance du 1-er enfant normal : 23 ANS
- Age moyen de la mère à la naissance du 1-er enfantanormal : 28,4 ans

Selon TURPIN le rapport enfants malformés enfants normaux assez stable jusqu'à 30 ans ne fait que s'accroître après cette date à mesure que l'âge maternel s'élève.

HEGNAUERT (19) note sur 142 000 naissances 5,9 % de malformés dans la descendance de mère n'ayant pas dépassé 25 ans et 17,2 % à partir de 40 ans.

En Algérie, les femmes se marient jeunes (âge moyen 16 ans) l'âge d'apparition de la première malformation est plus avancé et la fréquence des malformations devient plus élevée à partir de 27 ans. De plus, les 90 % des femmes sont de grandes multipares et ceci contrôle la thèse incriminant le rôle joué par le nombre de frères et soeurs dans les malformations congénitales (35 - 43 - 69 - 91) : plus il est grand, plus grande est la probabilité pour la fratrie de compter des morts et des anormaux.

Dans une famille où s'est manifesté une malformation, les chances d'en observer une autre sont beaucoup plus grandes qu'habituellement. Ceci s'expliquerait par leur origine héréditaire ou le maintien des conditions tératogènes (ce que nous verrons plus loin). En effet, au cours d'une enquête sur la consanguinité SUTTER et FABAH (85) trouvent parmi les témoins une diminution moyenne des fratries de 4,36 pour les familles avec anormaux et de 2,88 pour les familles sans anormaux.

C. - Causes mécaniques -

Selon BROCHIER (14) les malformations congénitales produites par des facteurs mécaniques peuvent être le fait de trois sortes d'anomalies :

1 - Anomalies de situation de l'utérus gravide

BROCHIER et beaucoup d'autres auteurs (40-66-56-94) ayant passé en revue les différentes malpositions utérines, n'ont noté aucune malformation.

2 - Anomalies de nidation -

a - Les nidations extra-utérines donnent plutôt naissance à des déformations par compressions (56-19) . Elles peuvent créer entre autres une luxation (dislocation) des poignets, des coudes, des genoux, un pied bot. MOLL (1908) avait déjà constaté que 96 % des embryons de grossesse tubaire étaient des anormaux ; sur les survivants il note 14 % porteurs de graves anomalies. Il concluait en 1917 que les modifications du milieu où se développe le foetus provoquaient des malformations.

b - l'insertion basse du placenta : de nombreux auteurs ont en effet envisagé son rôle dans l'étiologie des malformations congénitales. Cependant, des études récentes (77) ont montré l'existence, en cas de placenta praevia d'une carence en acide folique. Or comme nous le verrons plus loin ce déficit vitaminique se révèle extrêmement tératogène.

3 - Les anomalies du contenu utérin

a) action des Brides Amniotiques :

Des amputations et certaines absences de scudure ont été attribué à l'action des brides amniotiques, théorie émise dès 1870 par MONTGOMERY.

Cette théorie a été déniée par beaucoup, d'autant que les cas vérifiés sont très rares et que ces brides pourraient être d'après STEETNER secondaires à des lésions foetales.

Notre statistique a relevé 9 cas en quatre ans, ces brides amniotiques ayant donné : 3 sortes de malformations :

- des amputations des extrémités (doigts, orteils)
- des amputations des parties distales des membres (mains, pieds)
- des lymphoedèmes des pieds.

b) Action de l'oligoamnios :

Il s'agirait d'une compression ayant une action directe en provoquant un arrêt de développement des vaisseaux nourriciers ; cet arrêt d'apport sanguin provoquerait une ischémie d'où l'atrophie.

Toujours selon BROCHIER cette compression amniotique entraine suivant l'époque d'installation de l'oligoamnios :

- un torticolis
- une paralysie du plexus brachial
- des pieds bots qui en plus de leur origine par altération primitive du système nerveux (KIRMISSON) par arrêt de développement, peuvent résulter d'une compression intra-utérine par oligoamnios ou encore d'une circulaire du cordon. En fait ces deux dernieres causes ne sont pas retenues par la plupart des auteurs (13, 11, 62).

- des luxations congénitales de la hanche : elles proviennent surtout d'un vice de conformation de l'articulation au cours du développement du foetus.

Selon BROWNE (1936) diverses malformations notamment les pieds bots et autres déformations où l'on rencontre des dépressions cutanées au niveau des saillies osseuses, pourraient résulter de pressions utérines.

Reprenant cette théorie, LAWRENCE (1954) signale que la cause immédiate de l'accident est due à une malposition par pression excessive des parois utérines sur le foetus En effet, il divise le développement de l'embryon puis du foetus en 3 phases :

- Une phase préconceptionnelle, de la conception à la 7ème semaine, ou phase d'inertie motrice ;

- Une phase fonctionnelle de préparation et d'entrainement, de la 7ème à la 18 ème semaine, c'est la phase des mouvements libres où l'embryon évolue à l'aise dans un milieu aqueux ;

Une phase fonctionnelle de lutte, à partir de la 18 ème semaine. Le mouvement pur cède alors la place au mouvement contrarié, et c'est le stade où les accidents sont plus fréquents.

Il classe d'ailleurs les malpositions en deux grandes catégories :

1/ Celles qui relèvent du milieu :

Elles résultent de la pression excessive des parois utérines sur le foetus.

Nous avons en effet noté dans quelques observations la présence d'une malposition foetale.

Nombre de cas	Malposition
5	position transverse
6	Grossesses gemellaires
4	Présentation du siège
2	Placenta praevia
2	Malpositions chez des mères porteuses de L. C. H.

Ces observations ont été groupées avec d'autres au début de notre enquête sous le terme "grossesses pathologiques" ou dysgravidité, car ayant toutes nécessité une hospitalisation.

2/ Celles qui relèvent de l'être :

C'est le sujet qui est anormal, présentant soit une insuffisance de tonus et d'activité motrice par lésion centrale, soit une anomalie ou aplasie périphérique.

Avec cette cause nous quittons le domaine de l'action unique ou prédominante des facteurs mécaniques, pour celle où l'infection, le virus joue le rôle d'agent tératogène principal.

D. - CAUSES INFECTIEUSES -

BOURQUIN (1948) pose le principe que l'embryon est un organisme vivant composé de cellules qui se multiplient et se différencient. Ces cellules en pleine croissance ont un métabolisme extrêmement élevé ; elles ne se contentent pas de maintenir simplement leurs structures comme le font les cellulles d'un adulte, mais elles synthétisent encore des protéines pour former de nouvelles cellules. De plus elles se différencient et croissent avec une très grande rapidité en un point et à un moment donné pour former un organe.

Connaissant d'un autre côté l'affinité des ultra virus pour les cellules en voie de multiplication, nous ne serons pas étonnés de voir ces derniers attaquer électivement ces ébauches sensibles et vulnérables.

De nombreuses observations, après celles de GREGG en 1941, ont en effet confirmé le rôle tératogène de la rubéole lorsque cette infection atteint la mère pendant les trois premiers mois de la gestation. Les principales lésions qu'elle détermine sont des :

- des lésions oculaires
- des légions auriculaires
- des lésions cardiaques

D'autres tares furent peu à peu mises en évidence et nous retenons parmi les malformations qui intéressent notre sujet :

- des anomalies osseuses = pieds varus équin, pieds valgus
- des malformations musculoligamentaires = atonie musculaire, luxation congénitale de la hanche.
- des troubles du développement semblable à ceux qu'entraîne la toxoplasmose.

Le rôle tératogène des autres maladies à virus telle rougeole, varicelle, zona, grippe n'est pas de nos jours formellement démontré (4 - 10 - 29 - 66).

KAYLE et ROSNER (1953) à propos d'observations personnelles ne trouvent aucun exemple de malformation d'origine virale. Ils écrivent à juste titre, que "Cela est très compréhensible devant le fait que beaucoup de femmes ne se souviennent même pas de la moindre maladie ayant pu les atteindre pendant leur grossesse."

En effet, parmi les 72 observations, "sans causes incriminables" trouvées lors de notre enquête, nous avons constaté que nombre de mères étaient incapable de se souvenir avoir contracté une quelconque maladie au cours de leur grossesse. La majorité ne signalent qu'une asthénie, qu'une grossesse "plus difficile que les précédentes" et ceci nous incite à penser comme l'a écrit WARKANY, que l'atteinte virale, si elle se produit, n'agit que par l'intermédiaire de troubles métaboliques (97).

E. - FACTEURS CARENTIELS -

La déficience en Riboflavine ou Vit. B2 provoque d'une manière évidente des malformations chez l'embryon. ANCEL (1932) a déterminé le rôle tératogène de cette carence vitaminique au même titre que beaucoup d'autres chercheurs comme Warkany, Giroud, Boisselol, Bologna.

Avec cette carence l'on observe chez l'embryon toute une série de malformations portant essentiellement sur le palais et les membres.

Les anomalies des membres sont très bien définies ; elles sont caractèrisées par une brachymélie portant surtout sur les segments distaux. Certains os longs subissent un développement retardé dû à un arrêt de croissance de leurs ébauches cartilagineuses. Au niveau du métatarse ou du métacarpe, ainsi qu'au niveau des doigts, les ébauches cartilagineuses fusionnent souvent : il en résulte des syndactylies plus ou moins marquées.

D'une façon générale il y a donc un trouble de l'évolution du squelette cartilagineux, la carence en Vit. A agissant expérimentalement chez le rat entre le 13 ème et le 14 ème jour c'est-à-dire à l'époque de la vie du foetus où à une structure mésenchymateuse indifférenciée fait place un tissu squelettogène qui est l'annonce du tissu cartilagineux et osseux. Ce tissu ne s'accroissant pas, les éléments ont tendance à se souder. (41-52 - 97 - 93)

D'autres carences vitaminiques ont été étudiées en particulier :

- La carence en Biotine qui donne naissance à une achondroplasie.

- La carence enprotides : elle a été étudié expérimentalement grâce à la fixation du bleu Trypan sur l'albumine du plasma (74). Après injection de cette substance sur un lot de rats on observe les malformations suivantes :

- Hydrocéphalie, spina bifida, méningocèle, fissues congénitales du crâne,

- Fente labiale et perforation de la voute palatine,

- Pied bot, luxation de la hanche, épaule ou genou,

- Absence d'un membre,

- Imperforation anale

Selon le moment où l'injection est pratiquée l'on assiste à un plus ou moins grand pourcentage de tares.

D'une manière générale, quelque soit le facteur nutritif en cause les carences au début de la grossesse troublent les phénomènes de différenciation du foetus et peuvent créerdes malformations, tandis qu'à la fin elles agissent sur le poids et la taille du foetus.

. . . .

Des dosages chimiques effectués par GIROUD (41) révèlent que ces malformations surviennent pour des carences de faible intensité. Ces déficiences maternelles peuvent donc passer inaperçues et être produites facilement. Ce dernier point est d'autant plus important qu'il ne faut pas oublier la multiplicité des causes de carence en Algérie :

- apport exogène trop faible
- multiparité
- conditions socio-économiques,

ces facteurs étant retrouvés chez les 90 % des mères de nos malades.

L'on signale par ailleurs des carences par apport endogène insuffisant dûes à une modification de la flore intestinale par utilisation en particulier d'antibactériens ou d'antibiotiques.

Ceci nous fait envisager les malformations par intoxications médicamenteuses.

F. - FACTEURS CHIMIQUES -

Les répercussions des médicaments sur la morphogénèse embryonnaire sont les mieux connus. Il a été démontré (18-24-92) que des substaces généralement peu toxiques peuvent soit inhiber le développement général de l'embryon entrainant alors sa mort, soit perturber seulement la différenciation d'un organe et engendrer une malformation congénitale particulière.

L'action tératogène chez la femme est prouvée pour 4 substances.

1°/ Les Hormones :

Les hormones stéroïdes : CARR (1967) n' a observé que des altération du caryotype après administration de stéroïdes anticonceptionnels. Dans les rares cas où des grossesses sont survenues à la suite d'oublis ou d'interruption accidentelle du traitement il n'a constaté ni malformation ni masculinisation.

En ce qui concerne le cortisone, le risque thérapeutique parait très réduit : les réactions du foetus humain à l'égard de cette hormone restent encore controversées. Cependant POPERT (1962) se basant sur l'analyse de plusieurs centaines d'observations trouve que la fréquence des fentes du palais est plus grande chez les enfants nés de mères traitées par la cortisone ; aucune malformation des membres n'est signalée.

2°/ Les Hypoglycémiants :

Ce sont les hypoglycémiants oraux qui s'avèrent à la fois embryotoxiques et tératogènes. La substance la plus nocive à ce point de vue est la carbutamide (52). Des traitements intensifs institués dès le début de la gestation déterminent chez le rat jusqu'à 30 % de malformations graves.

3°/ Les antitumoraux :

Les médicaments les plus tératogènes appartiennent aux alkylants et aux antimétabolites..

Les alkylants agissent comme les radiations en provoquant une dénaturation de l'acide désoxyribonucléique L'action tératogène du chlorambucil et du Busulfa a été démontré pour l'espèce humaine (93). Les méthylhydrazines utilisées dans la maladie de Hodgkin provoquent jusqu'à 80 % de malformation du système nerveux et des membres.

Les antimétabolites qui arrêtent les divisions cellulaires en s'opposant à la synthèse d'un métabolite essentiel à la vie cellulaire, ont un pouvoir tératogène très important.

Le plus dangereux est l'Actinomycine D : empêchant la synthèse de l'acide ribonucléique messager, il agit directement sur le code génétique et par là sur la morphogénèse embryonnaire.

4°/ Les Neuroleptiques :

Le drame de la thalidomide, provoquant une "épidémie de phocomélie" en 1961, a fait suspecter les tranquilisants en particulier les dérivés des Phénothiazines. (58-59-67-72-90). Cependant les résultats des recherches expérimentales et des enquêtes cliniques permettent de formuler des conclusions plus optimistes. Même des médicaments chimiquement voisins de la thalidomide et appartenant au groupe des glutarimides, comme le doridène et l'aturbane, ne sont pas tératogènes.

Par contre des incertitudes existent pour les hallucinogènes en particulier pour Le L. S. D. ou acide Diéthylamide Lysergique.

En effet, dès 1967, ZELLWEGER a rapporté l'observation d'un enfant malformé né d'une mère de 19 ans qui absorba du LSD, 25, 45, et 98 jours après son dernier cycle menstruel.

En 1969, un gynécologue américain JACOBSON a de nouveau incriminé le LSD après une enquête statistique personnelle. Plus près de nous, ELLER et MORTON en 1970 ont montré (33) que ces malformations dûs au LSD surviennent suivant le mode chromosomal récessif.

Au cours de notre enquête nous ne retrouvons rien de probant quant à l'origine des malformations par prises de médicaments. Sans doute avons-nous noté dans 126 cas, que l'absorption médicamenteuse était signalée par les mères, mais ce n'est que dans 37 cas que nous avons pu relever la substance en cause :

Substance en cause	Nombre de cas
Hypoglycémiants	4
Test thérapeutique de grossesse et médic. abortifs	12
Androgènes anticonceptionnels	14
Somnifères (barbituriques)	7

G. - LES IRRADIATIONS -

Les sources médicales utilisées pour le radio diagnostic et la rédiothérapie, constituent en particulier une source importante d'irradiation.

En irradiant d'une façon globale des femelles gestantes ou seulement des embryons, MURPHY et RENYR (1930) ont réussi à provoquer des malformations des membres.

TURPIN et LEJEUNE estiment que la dose capable de provoquer un doublement des mutations ne peut être inférieure à 5 r et ne peut être supérieure à 100 roentgens. Ils pensent que l'estimation la plus plausible est de 30 r. "Ces estimations, disent-ils, conduiraient à penser que les quelques 2 ou 3 roentgens délivrés par l'exercice normal de la médecine ne sont nullement négligeable.

Notre statistique est négative à ce point de vue : aucune mère n'avait subi de roentgenthérapie en cours de gestation pas plus du reste qu'avant la fécondation.

. . .

H. - FACTEURS EMOTIONNELS -

Les frayeurs et émotions violentes sont fréquemment incriminées par les mères, en faveur des malformations et tares congénitales. Nous les avons trouvées signaler dans 6,5 % des cas. Il est cependant difficile de prendre parti à leur point de vue.

Il serait en effet arbitraire de les élucider purement et simplement, d'autant que frayeurs et émotions fortes constituent incontestablement une agression, une sorte de "facteur traumatique" susceptible d'avoir des effets biologiques brutaux, des répercussions organiques indubitables, comme y insiste avec juste raison P. H. MÜLLER dans une thèse de médecine légale qui fait date en la matière (70).

CHOUKROUN et MINKOWSKY qui ont suivi des femmes dès le début de leur grossesse, signalent que parmi celles qui ont eu des anormaux, 8 avaient déclarées avoir eu dans les trois premiers mois des chocs psychologiques tandis que 3 seulement parmi les femmes témoins à enfants normaux en avaient signalés. C'est la libération d'adrénaline lors du déclenchement du stress, de la thyroxine et des influx hypophysaires qui sont en rapport avec les faits signalés ci-dessus, et qui jouent le rôle d'agent tératogène.

Ainsi pouvons-nous citer les traumatismes psychiques de la guerre en Algérie avant 1962 et qui peuvent être évoqués pour les enfants nés avant cette date.

III - ETUDE DU MECANISME D'ACTION DE CES AGENTS TERATOGENES

Comment explique-t-on l'action de ces agents tératogènes, et à quel moment de la période péri-natale agissent-ils ? Avant d'envisager ces mécanismes, et pour mieux les comprendre, nous ferons un rappel embryologique.

A. - RAPPEL EMBRYOLOGIQUE -

Les notions dans ce domaine sont dues aux travaux de LEWIS en 1901 qui a étudié des embryons humains Les membres et la paroi corporelle naissent à la jonction de l'amnios et de l'axe de l'embryon.

Chez l'embryon de 4 mm, on remarque de chaque coté du tronc une crête mousse légèrement saillante : c'est la crête de Wolff qui disparait rapidement. Avant son effacement chaque crête donne naissance à 2 saillies.

- L'une thoracique du 5ème au 9ème myotome pour le membre supérieur,

- l'autre abdominale du 21ème au 26 ème myotome pour le membre inférieur,

Ces bourgeons se développent en deux parties : une partie basale qui donnera l'épaule et le bras, le bassin et la cuisse, de C5 à D1 pour le membre supérieur et de L1 à L5 pour le membre inférieur.

Pour nous limiter au membre supérieur, signalons que les primordia musculaires sont présents dans le bourgeon à la fin de la 3 ème semaine (au stade de 4, 5mm).

A cinq semaines, l'extrémité distale de la palette est limitée par un sillon qui sépare la main ou le pied du reste du membre. Ce bord terminal s'épaissit en un bourrelet digital qui est bientôt divisé par des rainures longitudinales en 5 articles représentant les rudiments des doigts et des orteils soudés entre eux. Puis la saillie du coude et du genou sont visibles et les 3 segments reconnaissable pour chaque membre.

A la fin de la 7ème semaine tous les éléments squelettiques sont cartilagineux sauf la rangée distale des phalanges qui est encore formée d'amas mésenchymateux du 2ème au 5ème doigt.

Jusqu'au début du troisième mois, coude et genou ont même orientation saillantes en dehors. A ce moment et par des mouvements inverses, le coude se porte en arrière, le genou en avant par rotation de 90° en sens inverse.

Vers la même époque, les doigts et les orteils font saillies en avant des ébauches de la main et du pied et l'on voit apparaitre au niveau de la face palmaire ou plantaire des dernières phalanges des excroissances arrondies : les boules tactiles.

B. - ESSAI D'EXPLICATION -

La propriété commune à tous les agents externes étudiés dans le paragraphe précédant semble être un pouvoir de ralentir ou d'inhiber la croissance des cellules. L'agent tératogène agissant à un certain stade du développement ne donnera pas une malformation qui sera le modèle embryonnaire du stade considéré.

En effet, (69-86) ce modèle va subir des altérations du fait de la croissance et du déséquilibre musculaire : l'enroulement du pied bot par exemple apparait plus tardivement que l'équino-varus.

D'unpoint de vue général on peut dire avec DURAIGWANI (31) que les malformations sont dues soit à des troubles du développement avec action non spécifique de retard ou d'arrêt, soit à des dégénérescences de tissus ou d'organes qui se sont développés normalement (c'est le cas pour la rubéole).

Ces troubles du développement doivent donc agir précocement aux périodes critiques du développement du squelette des membres.

a - Si l'agent tératogène agit au cours de la 3ème ou 4ème semaine en pleine période de prolifération des cellules mésenchymateuses du bourgeon du membre, il sera responsable d'une phocomélie ou d'une ectromélie.

b - l'atteinte des mitoses des cellules cartilagineuses à la 5ème semaine, conduira à l'agénésie d'un os ou d'un rayon osseux. Dans 65 à 75 % descas il s'agira d'ailleurs d'une atteinte des membres supérieurs.

c - S'il s'agit d'une lésion d'un noyau cartilagineux épiphysaire, celle-ci engendrera un segment aplasié (aplasie du fémur par exp.)

d - A la 7ème semaine, le trouble portera sur la digidation conduisant à l'absence congénitale des doigts.

e - A la 8 ème semaine, le même trouble entrainera l'hypoplasie des doigts.

f - Plus tard encore, la syndactylie.

g - Le processus de différenciation cellulaire conduisant du précartilage au cartilage commence au milieu de la diaphyse en même temps que se constitue la réserve estéoblastique. L'action tératogène agissant au stade de la différenciation de la couche estéoblastique va donner naissance à des synostoses radio cubitale ou tibio péronière.

L'agent tératogène affecte, à un moment donné, plus particulièrement les tissus en pleine poussée proliférative ; cela explique les lésions observées mais aussi le fait qu'elles sont plus fréquemment bilatérales et à prédominance droite, le côté droit du corps étant plus précoce et plus actif dans son développement que le côté gauche. Mais il peut atteindre d'autres amas mésenchymateux voisins en pleine poussée mitotique. Ce qui explique les polymalformations.

° ° °

CONCLUSION

---o0o---

Les malformations congénitales des membre occupent une place importante en pratique chirurgicale pé diatrique journalière.

En effet, au terme de notre enquête nous avon enregistré 884 observations, soit les 2,75 % de la clientè hospitalière. Ces malformations représentent par ailleurs 58 % de toutes les malformations congénitales ce qui n'est nullement négligeable.

Il est vrai que cet échantillon de malformation relevé au cours de quatre années au service de Chirurgie Pédiatrique du Centre Hospitalo-Universitaire d'Alger, n'est pas rigoureusement représentatif de toute la populat algérienne.

Cependant, notre étude statistique nous a permis :

1°/ <u>De classer les malformations des membre par ordre de fréquence</u> :

- Pieds Bots	40 %
- L. C. H.	23 %
- Polydactylies	16,5 %
- Syndactylies	13,5 %
- Arthrogryposes	2,5 %
- Mains Botes	2 %
- Aplasies	1,5 %
- Mégadactylies	1 %
- Synostoses	0,5 %

2°/ De vérifier une notion déjà ancienne :

La fréquence des polymalformations et nos recherches contrôlent cette opinion classique puisque l'on en compte : 132 cas soit 14 % de toutes les malformations.

3°/ De noter une prévalence liée au sexe :

- prévalence du sexe masculin en ce qui concerne les pieds bots :

214 Garçons pour 140 filles

- prévalence du sexe féminin en ce qui concerne les luxations congénitales de la hanche :

147 filles pour 66 garçons

4°/ De retrouver une incidence géographique :

- taux particulièrement élevé de malformations dans les Wilayate de :

Tizi Ouzou : 20 %
Titteri : 17 %
Sétif : 16 %

Cette incidence régionale tenant à un fort pourcentage de consanguinité:

Ainsi avons-nous pu noter l'une des principales étiologies 39,5 % des malformations congénitales.

Les recherches destinées à élucider ces causes ont permis de découvrir un nombre considérable de faits qui modifient considérablement les données classiques.

Aussi mieux informer des causes, plus efficiente sera notre action pour éviter ces tares si préjudiciables pour l'individu qui en est la victime.

Cependant le rôle de l'hérédité est maintenant bien établi et la transmission d'altérationsgénétiques ne peut être contestée : dès avant la conception, les cellules germinales sont déjà tarées.

En outre, les facteurs tératogènes sont extrêmement nombreux et il ne fait plus de doute que malgré la barrière placentaire, l'embryon n'est pas protéger contre l'influence des facteurs extérnes.

Différentes observations prouvent qu'un oeuf primitivement normal peut donner naissance à un monstre sous la seule influence d'une cause externe.

Mais en regard à la liste impressionnante des facteurs dont l'action néfaste a été détectée chez l'animal, nous pouvons opposer le nombre restreint des agents déterminant des lésions en clinique humaine et recueillis lors de notre enquête.

1) Les déficiences alimentaires spécifiques, notamment les déficiences vitaminiques.

2) Les intoxications médicamenteuses

3) Les facteurs mécaniques

4) Les infections

5) Les irradiations

6) Les facteurs préconceptionnels tel l'état des gamètes lors de la fécondation, l'âge plus ou moins avancé de la mère, le terrain

7) Les facteurs émotionnels

Deux faits compliquent encore la question :

- l'existence des malformations exogènes dites phénocopies qui morphologiquement sont identiques aux malformations héréditaires ;

- la présence d'intéraction entre facteurs génétiques et facteurs exogènes, l'un tantôt favorisant tantôt inhibant l'action de l'autre.

Pourtant porter le diagnostic d'embryopathie débouche sur trois sortes de mesures :

1) Préventives

2) De dépistage

3) Thérapeutiques

I. - LA PREVENTION -

En ce qui concerne les conditions tératogènes, l'on voit la néecessité de :

1°/ Surveiller l'alimentation, et en particulier l'apport de vitamines chez la femme enceinte, ceci étant réalisable par exemple par les centres de P. M. I.

2°/ Prévenir des intoxications : dans le cadre des accidents déterminés par des thérapeutiques et pendant les dix premières semaines de la gestation, seules doivent être traitées les maladies et non les malaises.

Donc dans cette prophylaxie, le médecin praticien et le médecin accoucheur souvent solliciter par les gestantes ont un rôle considérable à jouer.

Le doute ne doit pas amener à la suppression systématique de toute thérapeutique chez les femmes enceintes : il faut pouvoir établir pour chaque cas particulier un bilan comparatif entre les proportions du risque couru et du bénéfice à gagner en tenant compte de la date d'administration de ces facteurs tératogènes au cours de l'évolution de la grossesse, de leur dose en quantité et en durée de la perméabilité placentaire, de l'état de nutrition maternel, de l'état hormonal de la gestation et des facteurs génétiques.

3°/ Prévenir les infections : et ceci par la généralisation très rapide de la vaccination en raison des risques courus, en particulier lors des grandes épidémies. L'idéal serait que toute femme susceptible d'être enceinte soit immunisé, en particulier et surtout contre la Rubéole qui est génératrice de graves malformations.

4°/ Eviter toute irradiation directe ou indirecte du sujet par une protection adéquate et plus généralement une irradiation non strictement indispensable doit être prescrite, les sources médicales utilisées pour le radiodiagnostic et la radiothérapie constituant un apport important de rayons.

Il faut se rappeler que ces facteurs exogènes agissent à un stade particulier ou "stade sensible" du développement embryonnaire. Pour les membres, la période de plus grande sensibilité, c'est-à-dire celle où ils commencent à se constituer est comprise entre la quatrième et la huitième semaine de la vie intrautérine.

Sur le plan de la prophylaxie des malformations d'origine génétique, le médecin peut également apporter une aide précieuse. En effet connaissant le mode de transmission d'une maladie héréditaire déterminée, il peut intervenir utilement en donnant de sages conseils au niveau de l'individu et du couple :

- Un individu apparenté à un sujet atteint d'une tare donnée, a plus de chances d'avoir un enfant atteint de cette tare qu'un individu pris au hasard de la population

- Au niveau du couple, il est possible de donner d'utiles indications progénésiques avant le mariage. Ainsi si les deux sujets sont consanguins, le risque est considérablement accru ; il faut formellement déconseiller le mariage.

Cette notion a une grande importance dans notre pays puisque l'on retrouve 39,5 % de consanguinité familiale au cours de notre enquête.

De plus, ces mariages consanguins se faisant dans des régions repliées sur elles mêmes, permettent à une malformation récessive de s'y maintenir.

On n'oubliera pas non plus que dans une famille où s'est manifesté une malformation, les chances d'en observer une autre, sont beaucoup plus grandes qu'habituellement. Sachant que leur origine héréditaire ou le maintien des conditions tératogènes peut en être la cause, serons-nous à même de conseiller les parents pour des grossesses futures d'où l'utilité des consultations eugéniques.

II - LE DEPISTAGE -

Il est difficile de parler de dépistage en matière de malformations congénitales .

Cependant :

- Le dépistage de la Rubéole, grâce à la réaction de DESMONT, pourrait être recherchée au moment de l'examen prénuptial, au même titre que la réaction de BORDET WASSERMAN pour la syphilis.

- Le dépistage est encore plus important en ce qui concerne la luxation congénitale de la hanche.

Un diagnostic précoce permet l'utilisation de moyens simples, tandis que les traitements entrepris pour réduire une luxation existante, débouchent sur des résultats imparfaits sans compter les souffrances et risques qu'ils entrainent.

C'est vers l'âge de 2 à 3 mois accomplis que la radiographie permet à elle seule d'affirmer que la hanche se développe normalement ou qu'au contraire une luxation est en cours de réalisation.

Une autre technique de dépistage clinique et néo natale, mise au point par Le Damany et difusé par Ortolani : c'est le signe du ressaut. Sa recherche clinique prenant peu de temps, elle peut-être utilisée dans les maternités pour le contrôle des nouveaux nés et tout spécialement chez les enfants issus de parents luxés.

Une solution plus simple encore : il suffit de supprimer l'emmaillotage qui tend à placer les fémurs en adduction (c'est la coutume chez nous) et de mettre le jeune enfant en abduction fémorale, position naturelle et spontanément adoptée.

III - LE TRAITEMENT -

L'absence de dépistage, les conditions socioéconomiques de la famille et même l'insouciance de certains parents font que le traitement est souvent tardif. Or les malformations des membres et en particulier pieds bots et luxations de hanche, exigent un traitement précoce, dès les premiers mois de la vie. Le retard des soins étant un facteur supplémentaire générateur de déformations, le traitement sera long et couteux, et les familles savent l'énorme charge pécuniaire et morale qu'il représente.

Par ailleurs, ces malformations exigent une surveillance orthopédique associée à une rééducation active, ce qui améliorerait, si elles étaient systématiquement appliquées, le devenir général fonctionnel de ces handicapés.

Malheureusement, il y a lieu de signaler l'extrême carence de notre équipement enétablissement susceptible d'appareiller ou de rééduquer nos petits malades. Or un service de chirurgie pédiatrique doit avoir comme annexe obligatoire un centre de rééducation bien équipé ainsi qu'un atelier pour la confection des appareillages.

Un investissement pour de tels centres de traitement peut paraitre couteux mais en évaluant les conséquences économiques et sociales à long terme l'on s'apercevra que la charge est encore plus lourde.

Enfin, un dernier problème à soulever et non moins important : c'est l'intégration de ces handicapés dans un milieu scolaire.

Aucun établissement scolaire n'accepte de tels enfants qui seront de perpétuels absents, et nous n'avons actuellement aucune solution valable à proposer aux familles de tels infirmes.

Pourtant l'école est d'autant plus indispensable que l'enfant malformé n'aura pas souvent de métier corporel et doit chercher ses chances de préférence dans les professions intellectuelles.

Il serait interessant de créer un centre de rééducation avec une organisation scolaire et un équipement pédagogique étoffé qui permettra, non seulement, d'atteindre de meilleurs résultats thérapeutiques, mais également de prévoir un programme raisonnable et une orientation correcte.

En un mot, tout doit être institué afin d'éviter l'apparition des malformations congénitales qui représentent, sans parler du préjudice moral, une charge matérielle évidente pour l'enfant, qui sera plus tard un adulte diminué, pour les parents et aussi pour l'Etat.

° ° °

BIBLIOGRAPHIE

---oOo---

I - AERICHDE N. et al : Inter auricular communication associated with osseous malformations of the upper limb
Union Méd. Can. 1968 - 97 - pp 1251 - 1254

2 - AKEY - FELDMAN - MACANLAY and DELANEY : A large délection of the long arm of chromosome
Arch. Dis. Child. 1967 - 42/224 - pp 428-434

3 - AUSSMAIRE, FREZAL : Conséquence des infections maternelles pour le foetus
Rev. du Prat. n° spécial déc. 1970, 27

4 - AUZEPY : Le rôle du virus dans l'étiologie des malformations congénitales
Rev. du Prat. Aout 1961 - 20 - pp2069

5 - BENGERT O. - Uder die Bedeertung der Beinlängendifferenz
Zbl. Orthop. 1970 - 108 - pp 425-445

6 - BERNARD R. : Amyoplasie congénitale
Arch. Franç. de Péd. 1948 - Tome V n°6 - pp 598

7 - BERNDORFER A. : Formalgenetische Diagnostick Von Extrémitäten miss Bildungen in der Klinischen Praxis
Zbl. Orthop. 1968 - 105/3 - pp 386-398

8 - BERNDORFER A. : Cicatrice datant d e la vie intra-utérine surle dos d'un enfant porteur de multiples malformations.
Zbl. Chir. 30 Nov. 1968 - 93 - pp 1693-1696

9 - BICK E. M. : Les malformations congénitales du système osseux et musculaire chez le nouveau-né
Am. Jour. Dis. Child. 1960 -100 -pp861-868

10 - BOGGIC : Malformations congénitales orthopédiques et viroses maternelles
Thèse de Paris 1955

11 - BOUCOMONT J. BUNEL D. GUERRIER Y. PASCCET J: Myodystrophie foetale déformante
Archives Franç. de Pédiat. 1948 -Tome V n°5 - pp. 612

12 - BRANDT S. : A case of Arthrogryposis multiplex congenita
Acta Pédiat. 1947 - 34 - PP. 365-381

13 - BRINDEAU - LANTHEJOUL - SHAPPAY : Les malformations d'origine amniotiques
Sem des Hop. de Paris 1952 - 28/71 pp. 2769-2775

14 - BROCHIER: Les facteurs mécaniques dans l'étiologie des malformations congénitales
Pédiatrie-1949 - 7 - pp 693

15 - BRUN : Enquête au sujet des embryopathies
Thèse de Lyon 1955

16 - CARTER C. (Chronique OMS) : Une enquête sur les malformations congénitales
Sem. Hop. Paris - Déc. 1967 - supp. n°36 - pp. 14-24

17 - CHASSAGNE P. : Précautions thérapeutiques chez la femme enceinte.
Presse Méd. Paris -1963 - 71 - pp 1075

18 - CHASSAGNE P. et LECHAT P. : A propos de l'effet tératogène des médicaments.
Thérapie 1962 - 17 - pp 743

19 - CHOUKROUN J. et MINKOWSKI A. : Enquête sur l'étiologie des malformations congénitales
Sem. Hop. Paris - 1952 - 75 - pp 3070

20 - CINGRAS G. et coll. : Anomalies congénitales des membres
Rev. Iberoam. Rehabil. Méd. Sept. 1967 - 3 -pp. 15-29

21 - COPELMAN LS : Un test pathognomonique des malformations congénitales.
Rev. Pathol. Comparée - 1965 - 65 - n°2 - pp 75-77

22 - CROSS H. E. - LERBERG D. B. - Mc KUSICK V. A. : Syndactylie.
Amer. Jour. Hum. Génét. 1968 - 20/4 - pp 368-380

23 - CURLEY F. J. INGALIS Th. ZAPPASODI P. : 6 Aminonicotinamide Induced Skeletal Malformations in mice.
Arch. Environm. Hsalth. 1968 - 16/3 - pp 309 - 315

24 - DARESTE C. : Essais de tératologie expérimentale -1891

25 - DEBRE - MANDE - NOUAILLE - St BEAT : Malformations Congénitales et maladies éruptives
Arch. Franç - Péd. 1947 - 5 - pp 516

26 - DETENBECKLC : Congénital Symétrie Limb Déformities
Am. Jour. Dis. Child. 1970 - 120 - pp 354-355

27 - DRACHMAN D. B. : Normal Development And Congénital Malformation of joints
Bull. Rheum. Dis 1969 - 19/5 - pp 536-540

28 - DUBREUIL : Embryologie

29 - DUMONT M. : Rôle des maladies infectieuses dans l'étiologie des malformations congénitales
Presse Méd. Franç - 1954 - 62/6 - pp 116

30 - DUMONT M. : Lois tératologiques dans les anomalies congénitales
Presse Méd. Fran. - 1963 - 30 - pp 88

31 - DURAIGWANI P. K. : Expérimental Causation of Congénital Skeletal défects.
J. Bone and Joint Surg. 1955 - 37/A - pp 277-294

32 - ERAZO R. APRA J.C. - GALIERO R. - DOBERTI A. : Malformations congénitales
Rev. Chilen. Pédiat. 1968 - 39/7 - pp 521-531

33 - ELLER J. L. and MORTON M. D. : Bizarre Déformities in Offspring of user of lysergic Acid Diethylamide
New England J. Méd . Aout 1970 - 293 - pp - 395-397

34 - FINSY N. et ARCHIBALD R. M : Association d'Anomalies Squelettiques et de dysgénésie gonadique
Amer. Journ. Roentgenel - Juin 1963 - 89/6 -pp. 1222 1235

35 - FRANTZ C. H. et O'RAHILLY R. : Congénital Skeletal limb déficiencies
J. Bone Joint. Surg. 1961 - 43/An°8 - pp. 1202-1224

36 - FRIEDLANDER H. L. - WESTIN G. W. - WOOD : Arthrogryposis Multiplex Congenita.
J. Bone Joint. Surg. 1968 - 50 - pp. 89-112

37 - GEOFFROY SAINT HILAIRE : Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux - 1832

38 - GIRAUD : A propos des malformations congénitales
Pres. Méd. Franç. 16 Aout 1952 - n°2

39 - GIROUD A. : Fréquence et causes des malformations
Maternité Paris - Juin 1955 - pp 220-225

40 - GIROUD A. : Les malformations Congénitales et leurs causes.
Biolog. Médicale - 1955 - 5 - pp 524-609

41 - GIROUD A. et LEFEBVRES : Déficiences nutritionnelles tératogènes
Ann. Nutrit., XI/1 - pp 15-49

42 - HALL C. B. - BROOKS M. B. et DENNIS J. F. :
Congénital Skeletal Déficencies of the Extremities
J. A. M. A. - 18 Aout 1962 - 181/7 - pp 590-599

43 - JAMES J. I. P. et LAMB D. W. : Malformations Congéritales des membres
Practitioner - 1963 - 191 - n° 1142 - pp 159-172

44 - JOSEPH P. - PELLEGRIN D - JOB J. C. : Arthrogrypose multiples Congénitales
Annal. de Pédiat. 1958 - 16 - pp 525

45 - JOST. A. : Dégénerescence des extrémités du foetus du rat sous des actions hormonales
Archv. Franç. de Pédiat. 1953 - X - pp 865

46 - JUBER G. et HAYWARD J. R. : A new familial syndrom of oral cranial and digital anomalie
Journ. Pédiat. 1969 - 74/5 - pp 755 - 762

47 - JURCZOK F. et SCHOHMEYER R. : Zur Frage des gehäufter Auftretens Von Extremitäten mi Bdildungen bei Neugeborenen.
Geburbah . Frauenh. 1962 - 22/5 - pp 400 - 421

48 - KIRMISSON : Traité des maladies chirurgicales d'origine congénitale

49 - KLINBERG M. A. : Epidemiologie méthodes in research of congenital malformation
Riv. Ist. Siernoter - 1968 - 43/6 - pp. 209-286

50 - KOZLOWSKI K. - LIPSKA E. : Héreditary Dysplasia Epiphyseali Multiples
Clin. Radiol. 1967 - 18/3 - pp 330-356

51 - KUHN R. - MEHLHORN C. : Kasuitischer Beitrag Zun Selten Vorkommenden Curtius Syndrom
Boitr. Orthop. Traum. 1970 - 17 - pp 479-484

52 - KYSELKA R. : Klinisch-Chemische Un Tersuchungen bei angeborenen Skelettsystemerkrankungen.
Zchr. Orthop. (Congrés Wurzgurg 8-11 sept. 1959) 1960 - 93 - pp 87, 90

53 - LAMY et MARCTEAUX : Etude génétique des amputation congénitales des membres
Sem des Hopt. Décembre 1961 - n°97

54 - LAMY M. - MINKOWSKI A - CHCUKROUN S. : Embryopathies
Sem. des Hop. de Paris - 1951 - 27 - pp 989

55 - LACB A. : Malformations des membres. Une contribution médico-historique à l'article de E. THISSEN (voir n°90)
Münch. Med. Wschr - Mars 1963 - 105/9 - pp 463 464

56 - LAWRENCE G. : Les malpositions Intra-Utérines
Revue du Prat. 1954 - 24 - pp 2683 - 2685

57- LAWRENCE G : Les pieds bots
Revue du Prat. 1954 - 24 - pp 2713 - 2724

58 - LENZ W. : Malformation Caused by drugs in pregnancy
Amer. J. Dis. Child. 1966 - 93 - pp 112

59 - LENZ W. - KNAPP K. : Die Thalidomid Embryopathie
Dtsch. Med. Wsochr. 1962 - 87 - pp 1232

60 - LESBRE : Traité de tératologie - 1927

61 - LINKA F. : Missbildung des Vorderhaupter und Mikromelie beimehreren Teratogenen Einflüssen
Gynäekel . Rundsch. 1970 - 9 - pp 73-78

62 - LOMBARD : Luxations Congénitales de la Hanche
Revue du Praticien - 1958 - 8 - n° spécial

63 - LUCAS G. L. - MARY S. : Hereditary Cnyche ostéodysplasi
Sth. Med. Journ. 1967 - 60/7 - pp 751-755

64 - LYRAKOS A - RICHTER J. : Arthrogryposis multiplex Congenita
Z. Orthop. 1968 - 105/1 - pp 96-109

65 - MESTERN J. : Remarques morphogénétiques sur l'aplasie articulaire et les synostoses congénitales
ZSCHR. Ges. inn. Med. Nov. 1950 - 5/21 - pp. 675-682

66 - MICHIELS : A propos de 162 cas de malformations congénitales -
Thèse de Lyon 1959

67 - MILDENSTEIN F. - MASSENBACH W - RUTHER K. : Extremitäten minus Bdildungen 1950 - 1962 - Ergebnisse ciner Umfrage.
Geburtsch. Franench - Janv. 1964 - 24/1 - pp. 1-27

68 - MILLER J.R. et al. : The value of human abortusen in the surveillance of développmental anomalies
Canad. Med. Ass. J. 1970 - 103 - pp 503-505

69 - MOYSON Fr : Les malformations congénitales des membre
Bruxelles Médical. Juin 1963 - 43 - pp 735 - 742

70 - MÜLLER P.H. : Warum Wirkt Adrenalin mit Gefasslaech Menden Novocaïn vase konstringierend
Thèse de Médecine - BERNE 1966

71 - PETERSEN D. : Entsehung angeborener gliedma Benabschnürungen
Médizin. Klin - 1971 - 66 - pp 45-50

72 - PFEIFFER R.A. et KOSENOW W. : Zur Frageeiner exogenen Vesurachung von Schweren Extremitätenmi Bcildungen
Münch. Méd. Wschr. Janv. 1962 - 104/2 - pp 68-74

73 - PHILLIPS L. I. : Congenital Dislocation
N. Z. Med. Jour. 1968 - 68/435 - pp 103 - 108

74 - RAYMOND P. : Thèse Paris 1962

75 - RINALDI E. RUSSI A. : A considerazioni Eticpathe Genetichesn alenni casi di Coxa vara Congenita
Clin. Ortop. 1967 - 19/5 - pp 426-440

76 - RIORDAN D. C. : Congenital Absence of Radius
J. Bone Joint. Surg. 1955 - 37/A - pp 1129-1140

77 - ROUQUETTE G. : Enquête prospective Française sur les malformations congénitales
Concours Méd. Nov. 1965 - 87/45 - pp 6443-6448

78 - SCHENK R. JACQUEMAIN B. - Hochgradige Numerische Plusvariante aw Hand Und Fuss
Z. Orthop. 105/4 - 1969 - pp 515-527

79 - SCHIMPF A. : Malformations des membres
Endokrinologie - 1956 - 33 - pp 345-351

80 - SCHONENBERG H. : Les malformations des membres
Paediatrica - 1962 - 80 - pp 220

81 - SMYTH C. J. et coll. : Affections congénitales atteignant les articulations
Rheum . Arthr. (supp. I ann. of Int. Méd) 1962 - 56/5 107

82 - SOEUR : Considération sur la cause des malformations Congénitales de l'appareil moteur
Act. Orthop. Bengica Bruxelles - 1959 - 5 - pp 451 478

83 - STEVENSON : A propos d'une étude mondiale des malformations congénitales
Britisch Médical Jour. Avril 1967 - 2 - p. 3

84 - STRACKER O. : Dystrophie des membres
Wien. Med. Wschr. 1943 - 93 -pp 597 -600

85 - SUTHER et FABAH : Effet des mariages consanguins sur la descendance
Population Paris - 1951 - 6 - pp 59 - 82

86 - SWANSON A. B. - BARSKY A. J. et ENTIN M. A. : Classification des malformations au niveau des membres selon les défauts embryologiques
Surg. Clin. North. Amer. 1968 -48/5 pp 1169-1179

87 - TAILLARD W. : Malformations congénitales et orthopédie
Schweig. Med. Wschr - Sept. 1959 - 37 - pp - 949-953

88 - TAN K. L. et Al. :Congenital malformation of the limbs
Brit. J. Clin. Pract. 1970 - 24 - pp 463-469

89 - TEMPAMY S. - Mc KUSICK V. A. : Synopsis of hand malformations with particular emphasis on genetic facters
Opig. Art. Ser. 1969 - 5/3 - pp 125-184

90 - THISSEN E. : Malformations des membres - Recherches et possibilités de traitement
Munch. Med. Wschr. 1962 -104/47 - pp - 2292 -2288

91 - TUCHMANN - DU PLESSIS H. : Causes des malformations congénitales
Revue du praticien - 7 Déc. 1962 - n° spécial pp. 14-16

92 - TUCHMANN - DUPLESSIS H. : L'organogénèse Pathologique Expérimentale
Revue du Praticien - Déc. 1969 - n° spécial - pp 17-27

93 - TUCHMANN-DUPLESSIS H. MERCIER- PAROT L. :
Production expérimentale de malformations des membres
Union Méd. du Canada - Mars 1968 - 3 - pp 283-288

94 - TURPIN : Essai sur l'étiologie des malformations
Press Méd. Franç. 1955 - 63/1 - pp 857

95 - TURPIN R. - SCHUTZENBERGER M. P. - LEFEVER P.
Remarques sur l'étude formelle de la consanguinité dans les populations monogames
Sem. des Hopt. Paris - Déc. 1953 - 76 - pp 1112

96 - VYHNANAK L. - HAMAKOVA N. - STLOUKAL M. :
Synostoses congénitales dans le matériel ostéologiques d'une ancienne population slave.
Zbl. Chir. 1965 - 90/42 - pp 2188-2191

97 - WARKANY J. : Congenital Malformations induced by maternel nutritional deficiency
J. Pédiat. 1944 - 25 - pp 476 - 480

98 - WASSEL H. D. : The results of sugery for polydactili of the thumb
Clin. Orthop. 1969 - 64 - pp 175-193

99 - WEGERLE H. : Beitrag Häufung von kongénitalen MiBbildingen der GliedmaBen und ihre MöAliche Atiologie
Méd. Klinich. 1962 - 57/20 - pp 877-880

100 - WIEDEMANN : Les malformations générales congénitales de la formation et de la croissance du squelette
Mschr. Kindern. 1954 - 102/2 - pp 102

° ° °

SOMMAIRE

		Pages
I	- INTRODUCTION	1
II	- HISTORIQUE	3
III	- RECHERCHE STATISTIQUE	11
IV	- RECHERCHE ETIOLOGIQUE	30
V	- DISCUSSION	37
VI	- CONCLUSION	61
VII	- BIBLIOGRAPHIE	71

VU Le Président du Jury

Signé :

M. ABOULOLA

VU Le Doyen

Signé :

M. ABDELMOUMENE

VU et Permis d'Imprimer

Alger, le

/_e Directeur de l'Enseignement
Supérieur

Signé :

R. TOURI